

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

Année 1970

N° 19

**Contribution à l'étude
des anémies hémolytiques et
de la Maladie de la bille des Valves
de STARR-EDWARDS Aortiques**

(à propos d'une observation)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Dijon

et soutenue publiquement le 7 Octobre 1970

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FAURE Dominique

né le 15 Novembre 1939

à SAINTE-COLOMBE-LES-VIENNE (Rhône)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

Année 1970

N° 19

**Contribution à l'étude
des anémies hémolytiques et
de la Maladie de la bille des Valves
de STARR-EDWARDS Aortiques**

(à propos d'une observation)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Dijon

et soutenue publiquement le 7 Octobre 1970

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FAURE Dominique

né le 15 Novembre 1939

à SAINTE-COLOMBE-LES-VIENNE (Rhône)

Contribution à l'étude
des anémies hémolytiques et
de la Maladie de la bile des Vaches
de STARR-EDWARDS Acutiques
(à propos d'une observation)



THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon

et soutenue publiquement le 5 Octobre 1920

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FAURE Dominique

né le 15 Décembre 1893

à SAINT-GERMAIN-LES-VIGNES (Seine)

FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE

Personnel de la Faculté

M. F. CABANNE : Doyen
M. M. BIZOT : Assesseur
M. J. GUYOT : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie : P. BARRY
Anatomie pathologique : F. CABANNE
Biochimie pharmaceutique : R. TRUCHOT
Botanique et Cryptogamie : M. BIZOT
Chimie biologique : P. PADIEU
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique obstétricale : F. BARON
Clinique médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Histologie : Mlle G. PALLOT
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Pharmacie chimique : H. TRON
Pharmacie galénique et Pharmacognosie : G. NOUVEL
Physiologie : J. KLEPPING
Physique médicale : P. GAILLIARD
Sémiologie médicale : J. B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Biochimie médicale : J. DEDREUX
Hygiène, Médecine préventive et Médecine du travail : M. CARON
Médecine Légale et du Travail : A. MARIN
Parasitologie : Mme Y. ROUGET.

Professeurs chargés de cours à titre permanent

Bactériologie : P. PICHAT

Pathologie chirurgicale : J. DUBARD

Maîtres de conférences agrégés et agrégés

Anatomie et chirurgie générale : N...

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Cancérologie : J. GUERRIN

Chimie générale et minérale : N...

Chimie organique : P.L. COMPAGNON

Chirurgie générale : P. AUPECLE

S. BRIET

C. FERRY

G. CL. LECLERC

J. SALASC

Dermatologie et Syphiligraphie : J.L. CHAPUIS

Gynécologie et Obstétrique : J. JAHIER

Hématologie, Immunologie, Sérologie : A. DUZER

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine et Chirurgie expérimentales et comparées : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

Microbiologie : N...

Neurologie : N...

Neurochirurgie : A. THIERRY

Pédiatrie, Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacodynamie : J. WEPIERRE

Pharmacognosie : N...

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Physiologie pharmaceutique : J. BRALET

Physique pharmaceutique : N....

Radiologie : J.P. MABILLE

N...

Thérapeutique : Cl. KLEPPING

Toxicologie : B. FESTY

Professeur associé

Gastro-entérologie et hépatologie : A. PIARD

Agrégés libres

Ophthalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui
lui sont présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni appro-
bation ni improbation.

./...

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur J. BOUHEY

Membres : Monsieur le Professeur H. VIARD
Monsieur le Professeur R. PUTELAT
Monsieur le Professeur Agrégé A. DUZER

Membre invité : Monsieur le Docteur M. LEBLANC.

A MA GRAND MERE

En témoignage de l'affection que je lui porte et en souvenir
de mon Grand-Père.

A MES PARENTS, ET A MES FRERES ET SOEURS

Petit témoignage de ma reconnaissance et de mon affection

A MA FEMME, à HUBERT, EMMANUEL et PHILIPPE

Avec toute ma tendresse

A MA BELLE FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BOUHEY

Au cours des semestres d'internat passés dans son service, nous avons pu admirer ses qualités d'homme et de médecin, appréciant ainsi sa disponibilité et son dévouement envers ses collaborateurs, son attention toujours égale pour ses malades et le solide sens clinique que nous lui envions.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et d'en accepter la présidence. Qu'il nous soit ici permis de lui exprimer notre vive reconnaissance en l'assurant de notre respectueux dévouement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. VIARD

Nous n'avons pas eu l'honneur d'être son interne, mais il nous a toujours réservé un accueil bienveillant et chaleureux. Qu'il soit ici remercié pour l'intérêt qu'il porte à notre travail en acceptant de le juger.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PUTELAT

Après un semestre d'internat passé dans son service, nous avons su apprécier son savoir et son enseignement. Son exigence de la perfection et ses qualités de travailleur infatigable, joints à son esprit de rigueur et d'exactitude nous ont profondément marqué et nous l'en remercions. Ce travail auquel il a bien voulu s'intéresser en le jugeant voudrait le lui prouver.

./...

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ A. DUZER

La précision et l'étendue de ses connaissances en hématologie, sa disponibilité toujours égale et sa gentillesse ont fait qu'à maintes reprises nous avons eu recours à lui durant notre internat.

Tout au long de ce travail, il nous a aidé de ses conseils avertis, sans jamais nous ménager sa peine.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. LEBLANC

Sa connaissance de la cardiologie et la qualité de son enseignement nous ont fait beaucoup progresser dans cette spécialité que nous avons choisie.

Nous avons surtout apprécié son amour enthousiaste pour la médecine et son dévouement inlassable envers les malades. La bonté qu'il a manifestée à notre égard durant les semestres passés dans son service nous a toujours beaucoup touché. Nous sommes très honoré de sa présence dans ce jury ; qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre profond respect et de nos remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LOUIS

Il nous a inspiré le sujet de notre thèse et il n'a pas ménagé son temps ni sa peine pour nous aider dans son élaboration. Son étonnante compétence cardiologique et la clarté de son raisonnement sont pour nous un enrichissement permanent.

Nous le remercions pour l'aide amicale et efficace qu'il nous apporte chaque jour depuis plusieurs années.

A H. BUSSILLET, J. DOUCET-BON, C. HURBIN

en témoignage d'une longue et fidèle amitié.

A tous mes amis de l'Internat des Hôpitaux de DIJON.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON

Durant notre Externat :

Monsieur le Professeur POLLOSSON
Monsieur le Professeur SARROUY
Monsieur le Professeur CROIZAT
Monsieur le Professeur M. GIGNOUX
Monsieur le Professeur ROCHET
Monsieur le Professeur GUILLERMIN
Monsieur le Professeur GONIN
Monsieur le Professeur LARBRE.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE DIJON

Durant notre Internat :

Monsieur le Professeur P. CORTET
Monsieur le Professeur Agrégé Cl. KLEPPING
Monsieur le Docteur M. LEBLANC
Monsieur le Docteur J. COMBET
Monsieur le Professeur R. PUTELAT
Monsieur le Professeur A. PIARD
Monsieur le Professeur J. BOUHEY

P R E M I E R E P A R T I E

I N T R O D U C T I O N

et

H I S T O R I Q U E

Depuis bientôt vingt ans que la chirurgie cardiaque a vu le jour, les réalisations et la maîtrise chirurgicales n'ont pas cessé de progresser. Le pronostic vital des valvulopathies a-t-il ainsi bénéficié des améliorations incessantes apportées aux techniques de réparation ou de remplacement valvulaire.

C'est en septembre 1960 qu'Albert STARR mit en place sa première prothèse artificielle en position mitrale, mais ce n'est qu'au début 1962 qu'elle fut utilisée pour l'orifice aortique. Depuis lors, la valve à bille de STARR-EDWARDS est le procédé qui a été le plus employé, et c'est celui qui sert de point de comparaison à tous les autres, car le recul est maintenant important.

Quelles que soient les améliorations apportées par la chirurgie valvulaire, elle n'est pas cependant à l'abri des échecs ou des complications. A côté des désinsertions, des risques de thrombose ou d'endocardite bactérienne, cette chirurgie et notamment la prothèse de STARR a fait naître une pathologie nouvelle, inconnue jusqu'alors, qu'est l'anémie hémolytique traumatique.

Les premières descriptions de ce type d'hémolyse sont dues à ROSE et HUFNAGEL ainsi qu'à SARNOFF, qui en 1954, en rapportèrent des exemples chez des malades ayant subi l'implantation au niveau de l'aorte thoracique d'une valve à bille de HUFNAGEL. Avec l'introduction des méthodes de circulation extracorporelle (C.E.C.), les observations d'hémolyse au cours même de l'intervention se multiplient, si bien qu'en 1960 KREEL a pu considérer ces hémolyses précoces mais transitoires comme une véritable entité appelée "syndrome post perfusion". A partir de 1960, plusieurs cas sont rapportés après réparation à coeur ouvert d'anomalies plus ou moins complexes (ostium primum, canal atrio ventriculaire), mais ils sont considérés comme différents du syndrome

./...

post C.E.C. (SAYED et DACIE 1961). Ce n'est que depuis 1964 (REED et DUNN) que les premières anémies hémolytiques après valve de STARR sont signalées. Depuis lors, d'assez nombreuses publications ont été rapportées : STEVENSON (1964), BRODEUR (1965), PIROFSKY (1965), STARR (1966), etc... En France, les premières observations sont publiées en 1966 par CHARON, BILSKI, PASQUIER et DUBOST, puis en 1967 par STREIFF, SOULIE, PENTHER, BENSAID.

L'altération de la bille de silastic, représente un des risques d'évolution à long terme de la valve de STARR qui paraît réservé presque exclusivement aux prothèses insérées en position aortique. La première observation a été rapportée en novembre 1964 puis publiée l'année suivante par KROSNICK. De nombreux auteurs par la suite signalent cette modification de la bille et en décrivent les complications : ALLEN, BONNABEAU, NEWMANN, LAFORET, HAIRSTON en 1967, puis SCALABRINI, GARCIA, ROBERTS, HYLEN, HERR en 1968. En France, SOULIE rapporte en 1966 les trois premières observations de maladie de la bille, dont une avec anémie hémolytique. L'année suivante, à propos d'un lot de 38 billes récupérées dont 7 sont modifiées, PENTHER fait une étude détaillée de cette complication, précisant son expression clinique, les moyens de sa détection et sa pathogénie. Citons encore DI MATTEO, BENSAID, qui en France, publièrent quelques observations nouvelles.

L'observation que nous rapportons ici est celle d'un homme porteur d'une valve de STARR aortique depuis plus de cinq ans et chez qui l'apparition tardive d'une anémie hémolytique révéla une "maladie de la bille". La présence de ces deux complications de la prothèse de STARR, chez un même malade nous a paru digne d'intérêt, elle nous permet en effet de les étudier séparément l'une et l'autre, d'en esquisser la pathogénie et surtout d'insister sur l'importance diagnostique que leur association comporte.

o

o o

./...

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATION

Monsieur Pel... Pierre, 36 ans, est adressé le 15 septembre 1969, par son Médecin traitant pour une anémie secondaire à des accidents hémorragiques, tant moelenas qu'hématuries, rattachés au traitement anticoagulant auquel il est soumis depuis la pose d'une valve de STARR aortique en juillet 1964.

1°/ - Les antécédents médicaux, de ce malade sont assez chargés puisqu'on relève :

. A l'âge de 12 ans une crise de rhumatisme articulaire aigu, qui a laissé derrière elle un souffle cardiaque.

. En 1958, à l'âge de 25 ans, une hospitalisation de 6 semaines à l'hôpital de Châlon sur Saône motivée par une température au long cours ayant fait porter le diagnostic d'endocardite infectieuse et pour laquelle il est traité par l'association Pénicilline Streptomycine. Depuis lors, le malade accuse une dyspnée d'effort croissante et reçoit périodiquement des injections de Pénicilline retard.

. Au début 1963, un nouveau séjour hospitalier pour les mêmes raisons qu'en 1958. Le même traitement est alors mis en route.

. C'est en juillet 1964 qu'il entre à l'Hôpital Hammersmith de Londres pour bilan cardiaque préopératoire. Il existe alors une dyspnée d'effort importante, une T.A. à 120/50, un souffle diastolique de base non chiffré accompagné d'un souffle systolique irradiant dans les vaisseaux du cou. Le cathétérisme gauche et l'angiocardiographie rétrogrades confirment la présence d'une régurgitation aortique isolée avec insuffisance ventriculaire gauche hémodynamique. Il existe également une petite insuffisance mitrale sans importance hémodynamique.

2°/ - L'intervention est pratiquée le 7 juillet 1964, par le Professeur H. BENTHALL qui met en place une prothèse valvulaire aortique à bille du type STARR-EDWARDS

./...

calibre n° 12A. Les suites opératoires sont très simples, l'état général du malade est excellent, le volume cardiaque a beaucoup régressé, mais on ne connaît pas les données d'auscultation en particulier quant à l'existence éventuelle d'un souffle diastolique.

Quoi qu'il en soit, Monsieur Pel... poursuivra son traitement anti-coagulant sous la surveillance de son médecin, mais ne reverra plus de cardiologue jusqu'en 1969. Il reprend son travail en 1967 et même une vie tout à fait normale. Quelques mois avant sa dernière hospitalisation de septembre 1969, est apparue une asthémie progressive avec manque d'entrain. Le 20 août 1969, son médecin fait pratiquer une numération globulaire en raison d'une pâleur anormale ; celle-ci montre les résultats suivants : G.R. = 3 600 000, G.B. = 6 400, Hémoglobine = 10,4 gr %, valeur globulaire = 1; A cette date le taux de prothrombine est à 41 %. Le médecin ordonne alors un traitement per os comportant Fer CB₁₂ et transfusine. Il semble que la coloration noirâtre des selles soit apparue seulement après cette date, elle serait donc d'origine thérapeutique puisque 3 recherches de sang dans les selles pratiquées peu après ainsi que des radiographies digestives se révéleront négatives. Quoi qu'il en soit, l'anémie s'aggravant (G.R. 3 200 000 peu avant l'entrée) le médecin arrête le traitement anticoagulant le 14 septembre craignant une hémorragie. Celle ci est d'autant plus redoutée, qu'à l'aspect noirâtre des selles, s'associait depuis plusieurs semaines une coloration anormalement rouge brunâtre des urines. Cette pseudo-hématurie sera plus tard rattachée à la présence d'hémoglobine urinaire et non à une hémorragie véritable. (U.I.V. normale, compte d'Addis le 17 septembre : 5 400 G.R./minute et 1 200 G.R./minute le 30 septembre).

L'aggravation de l'état clinique et la crainte d'hémorragies digestives et rénales qui avaient fait arrêter les anticoagulants, décident alors le médecin à faire hospitaliser le malade le 15 septembre 1969.

./...

3°/ - A l'examen, la pâleur frappe par son intensité, accompagnée d'un subictère cutanéomuqueux qui va s'accroître les jours suivants. Les urines sont rouge foncé, mais les selles ne sont plus noires, le malade ayant cessé la prise de fer depuis 8 jours.

L'examen cardiovasculaire révèle une T.A. à 10,5/6, un pouls à 65. Il existe un souffle systolique d'éjection aortique à 3/6 environ et un souffle diastolique de base chiffré à 2/6. On note également un petit souffle systolique apexo-axillaire à 2/6 signant une insuffisance mitrale. Si le deuxième bruit est conservé avec même une forte intensité, on note par contre l'absence du claquement protosystolique d'ouverture habituel dans les prothèses valvulaires à bille en position aortique. La radiographie thoracique comme l'E.C.G. objectivent tous deux une hypertrophie ventriculaire gauche manifeste. L'enregistrement phonocardiographique et l'aspect du carotidogramme associés aux données de l'auscultation permettent d'évoquer le mauvais fonctionnement de la prothèse.

Le reste de l'examen somatique est par ailleurs normal, en particulier le foie et la rate ne sont pas perçus.

Les examens hématologiques en début de séjour sont alors les suivants (cf. tableau I) :

G.R. : 3 200 000 le 16 septembre ; ce chiffre ne cessera de s'effondrer malgré les transfusions pour atteindre 2 000 000 le 21 octobre. La régénération est traduite par une réticulocytose à 13,9 % le 22 septembre, et une moëlle présentant une intense réaction normoblastique avec érythroblastose médullaire à 61,5 %.

L'hémolyse est confirmée par une bilirubinémie indirecte à 16 puis à 19 mg %, alors qu'il n'y a pas de bilirubine directe dans le sang, pas de sels ou de pigments biliaires dans les urines. Le fer sérique n'est pas élevé comme on pourrait le supposer à priori dans une hémolyse : 80 puis 96 µg % les 17 et 23 septembre ; il remontera à 130 µg % après

transfusions. On retrouve des pigments biliaires dans les selles en grande quantité puisque la recherche de stercobilinogène fécal est très positive.

Le caractère intravasculaire de la destruction des hématies est suggéré par la présence d'une hémoglobinémie à 80 mg % le 24 septembre et d'une hémoglobinurie positive lors de trois recherches successives. La recherche d'hémosidérine urinaire n'a pas été effectuée, le dosage de l'haptoglobine et des lactico-déshydrogénases dans le sang n'ont pas non plus été pratiqués. La présence de nombreuses hématies fragmentées ou schizocytes (8 % des G.R. le 22 septembre) suggère l'importance de l'hémolyse, son caractère traumatique et intravasculaire. Les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs, de même que la recherche d'agglutinines froides.

. Surtout l'étude de la survie des G.R. marqués au C₅₁ pratiquée le 22 septembre montre une demi vie très raccourcie à 7,4 jours ($N = 30 \pm 4$) Il existe une nette séquestration splénique avec une captation hépatique normale.

Enfin, la recherche de sang est négative dans les selles (3 tests de WEBER négatifs) comme dans les urines (compte d'Addis normaux). Le cholestérol sanguin est à : 0,50 gr %, libre, 1,20 gr %, estérifié, 1,70 gr %, total. Les lipides totaux sont à 6,20 gr %, pour des triglycérides à 1,10 gr %.

Il s'agissait donc, sans conteste, d'une anémie hémolytique intravasculaire qui s'aggravait malgré les transfusions. Cette aggravation inexorable ajoutée surtout à l'anomalie de fonctionnement de la prothèse, ont fait adresser ce malade au chirurgien pour réintervention.

4°/ - La réintervention est pratiquée le 4 septembre 1969 par le Professeur J.P. BINET au Centre Chirurgical Marie Lannelongue à Paris.

Après ouverture thoracique et de l'aorte on fait

./...

les constatations suivantes : la valve de STARR est en place, sa cage n'est pas détachée, les fils de suture sont parfaitement enfouis sous une couche de fibrine. Il n'y a aucune déhiscence et l'exploration du pourtour de la cage ne montre pas de trou entre l'aorte et le ventricule. Les artères coronaires sont en place, l'ostium gauche est très large, loin du pourtour de la cage, le droit est plus petit, plus près de la valve de Starr et ne présente aucune anomalie.

Ce qui frappe c'est la bille, car elle est en effet coincée entre les barreaux du côté de la coronaire droite, elle est absolument immobile, relativement proche de la base, expliquant, semble-t-il à elle seule, et l'insuffisance aortique, et l'anémie hémolytique. Elle est de plus jaunie, oblongue, grossièrement déformée en ballon de rugby, augmentée de volume, sans que l'on y décèle de fracture ni de crevasse à sa superficie.

La bille, une fois enlevée, confirme les impressions précédentes : il n'y a pas de malfaçon dans l'ajustement de la cage qui semble parfaitement insérée sur l'anneau. On décide donc de changer la bille seule.

Le Professeur BENTHALL avait placé une valve de STARR du calibre n° 12, on prélève donc sur une valve de Starr n° 12 une bille que l'on met en place et qui semble petite, l'obstruction en effet ne paraît pas parfaite. Cependant une bille de valve n° 13 est trop grande et ne passe pas dans la cage, c'est donc bien une bille n° 12 que l'on doit mettre en place.

Fermeture de l'aorte, défibrillation quasi-immédiate, mais on a la surprise de constater qu'il n'y a pas de bruit de va et vient de la bille, le cœur reprend mal. On clampe à nouveau l'aorte et on ouvre l'aortotomie qui avait précédemment été fermée. On constate que la bille est coincée entre deux barreaux, sans doute au moment de l'ablation du fil de nylon destiné à empêcher son expulsion au moment de la fermeture de l'aorte. On remet la bille en place

De multiples essais sont faits pour tester le bon maintien dans la cage, elle semble bien adaptée à celle-ci et les efforts qui sont faits pour la coincer entre deux barreaux (les trois fenêtres ont été testées) sont importants. Si bien que l'on pense que l'on doit laisser la bille en place et fermer l'aorte, ce qui est fait sans difficultés. Il est intéressant de noter que les urines sont redevenues d'une couleur normale, dès la fermeture de la paroi. Il persiste un souffle diastolique à l'auscultation par le stéthoscope stérile, dû vraisemblablement au diamètre peut être légèrement insuffisant de la bille mise en place.

. Les suites opératoires sont très simples et le malade quitte le centre chirurgical au 17ème jour avec un traitement anticoagulant. Les G.R. sont alors à 4,2 millions, il existe un souffle systolique au foyer aortique à 3/6, un souffle diastolique à 2½/6 mais le phonocardiogramme et le carotidogramme pratiqués deux mois plus tard permettent d'affirmer le fonctionnement normal de la prothèse et de sa bille.

. Revu deux mois plus tard en effet, le 19 janvier 1970, le malade est en parfait état général, il a repris une activité professionnelle. Sa T.A. est à 11/7 et les examens hématologiques sont alors les suivants :

.- G.R. : 4 950 000, G.B. = 6 400, hématocrite = 44 %.

.- Réticulocytes en nombre normal

.- Poids d'hémoglobine = 14,1 gr %, V.G. = 0,96.

.- Poids hémoglobinique moyen = 28 µg.

.- C.C.H.M. = 32

.- V.G.M. = 89 µ³

.- La bilirubine est encore à 15 mg % (B. indirecte).

.- Les L.D.H. sont à 500 unités.

.- La recherche d'hémoglobine dans le sang et les urines est négative.

.- Les tests de Coombs sont négatifs.

./...

.- Surtout le $T\frac{1}{2}$ des G.R. marqués pratiqué le 30 janvier 1970 est de 19 jours avec une captation splénique et hépatique normale.

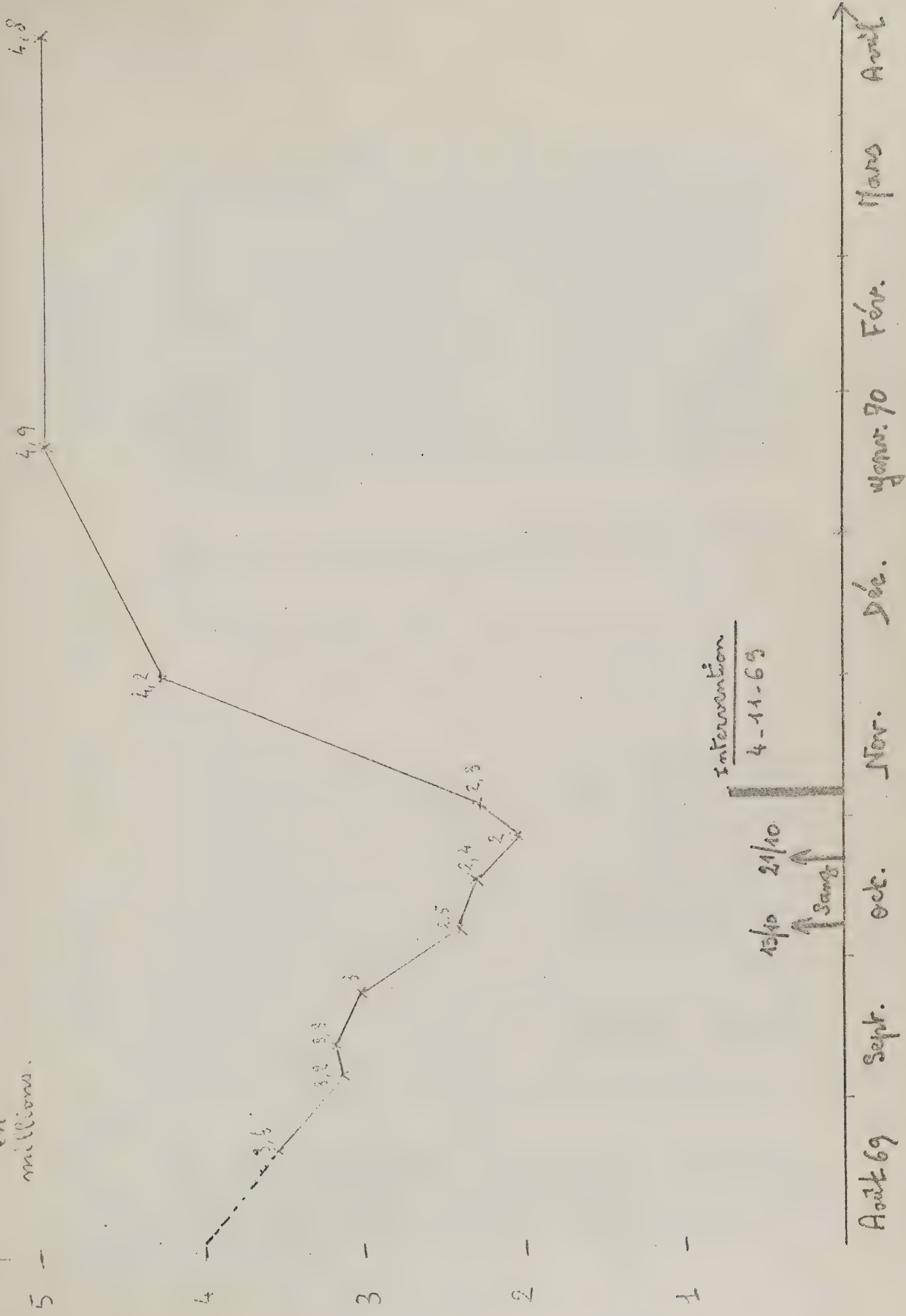
. Revu plus tard, le 25 avril 1970 : état général satisfaisant. L'auscultation est identique, les G.R. sont à 4 870 000 et la V.G. à 1.

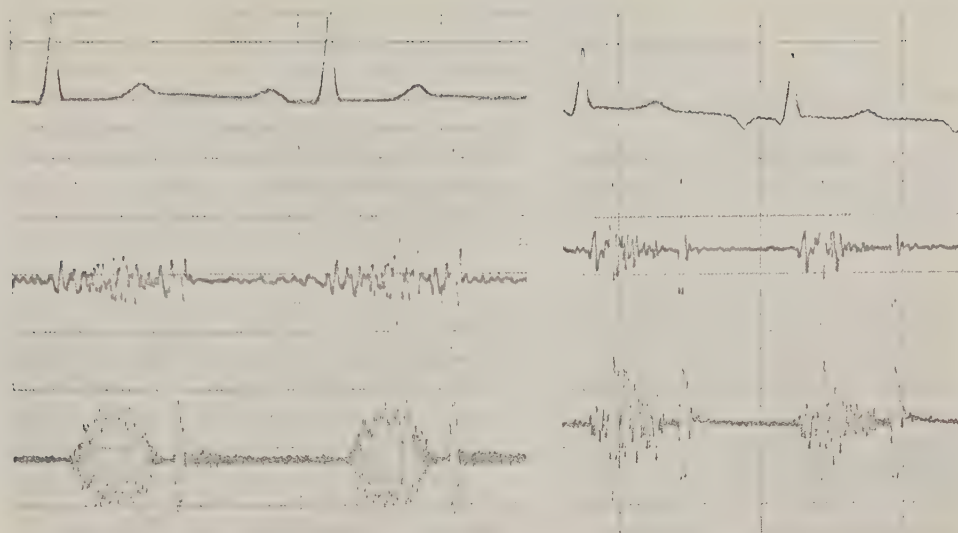
Bien que le taux des réticulocytes soit normal, la bilirubine indirecte à 15 mg % et le $T\frac{1}{2}$ à 19 jours suggèrent la persistance d'une petite hémolyse.

./...

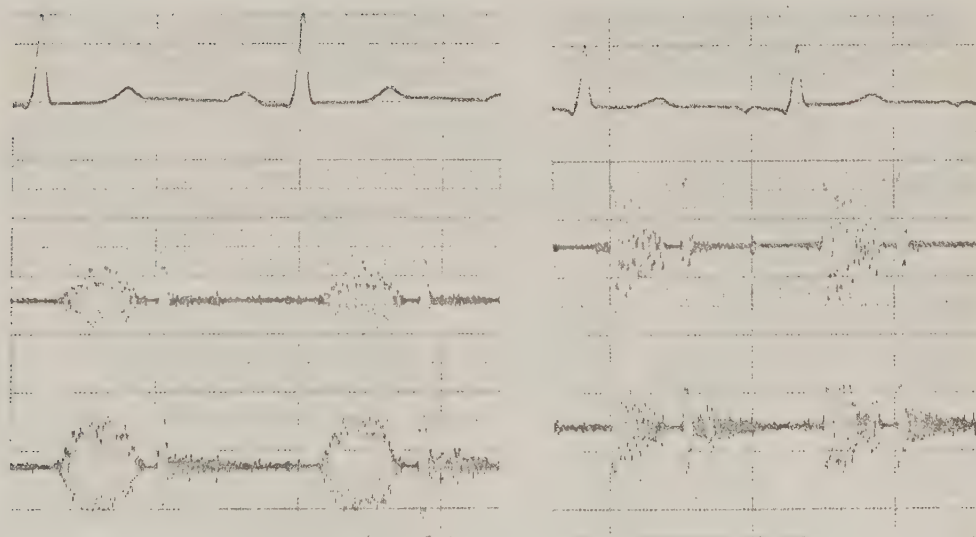
↑ GLOBULES ROUGES

en millions.

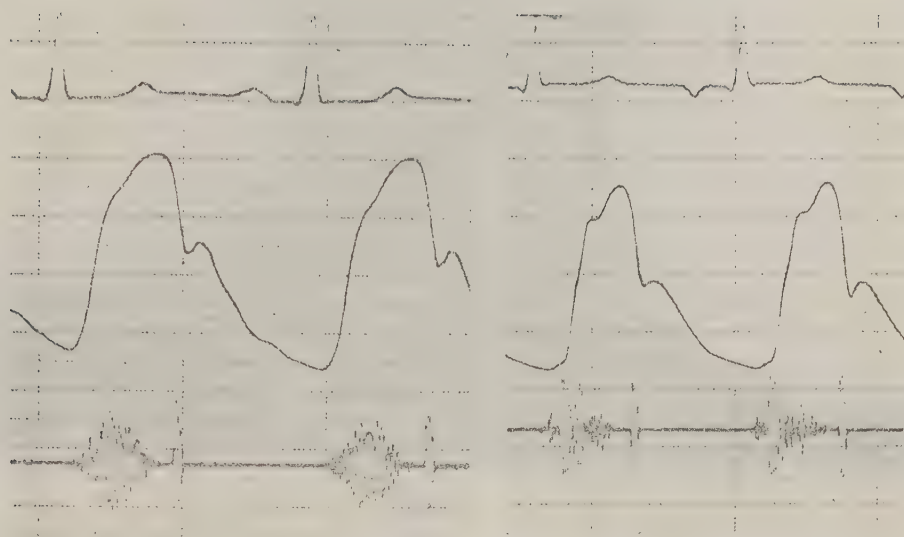




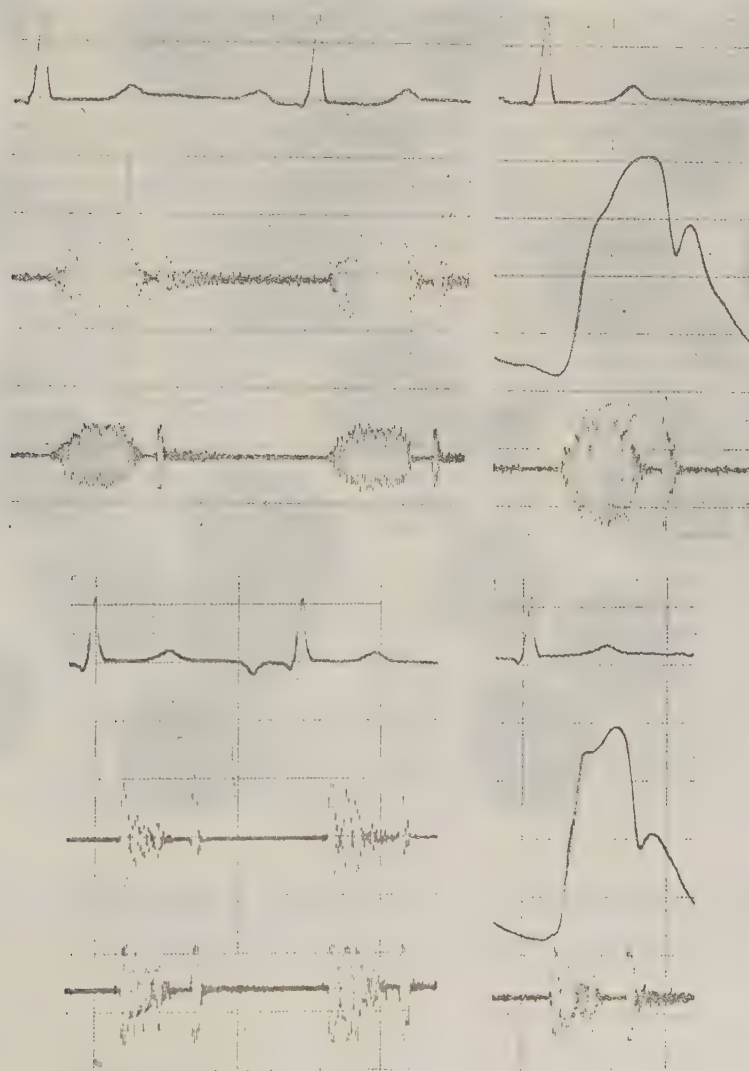
Phonocardiogramme au foyer aortique. *A gauche*, avant l'intervention : souffle systolique prolongé, absence de click protosystolique. *A droite*, après l'intervention : souffle systolique décroissant et claquement protosystolique.



Phonocardiogramme au troisième espace intercostal gauche, le long du bord sternal. *A gauche*, avant l'intervention : absence de click, souffle diastolique. *A droite*, après l'intervention : persistance de l'insuffisance aortique. Il n'existait aucune désinsertion à la vérification chirurgicale mais la bille n° 12 correspondant à la prothèse en place semblait légèrement trop petite (alors qu'une bille n° 13 est trop grosse). La guérison de l'anémie hémolytique malgré la persistance de cette régurgitation prouve que la turbulence créée par la bille malade n'était pas le fait de cette insuffisance aortique.



Phonocardiogramme au foyer aortique et carotidogramme. *À gauche*, avant l'intervention; *à droite*, après remplacement de la bille. Noter l'absence de click protosystolique et l'aspect du carotidogramme traduisant l'altération de la prothèse.



En haut, avant l'intervention; *en bas*, après celle-ci. Aspect de pseudo-sténose du carotidogramme et modification de la morphologie et de la durée du souffle systolique.



Fig. 1

Photographie de la bille altérée (*à gauche*), comparée à une bille normale de même calibre (*à droite*).

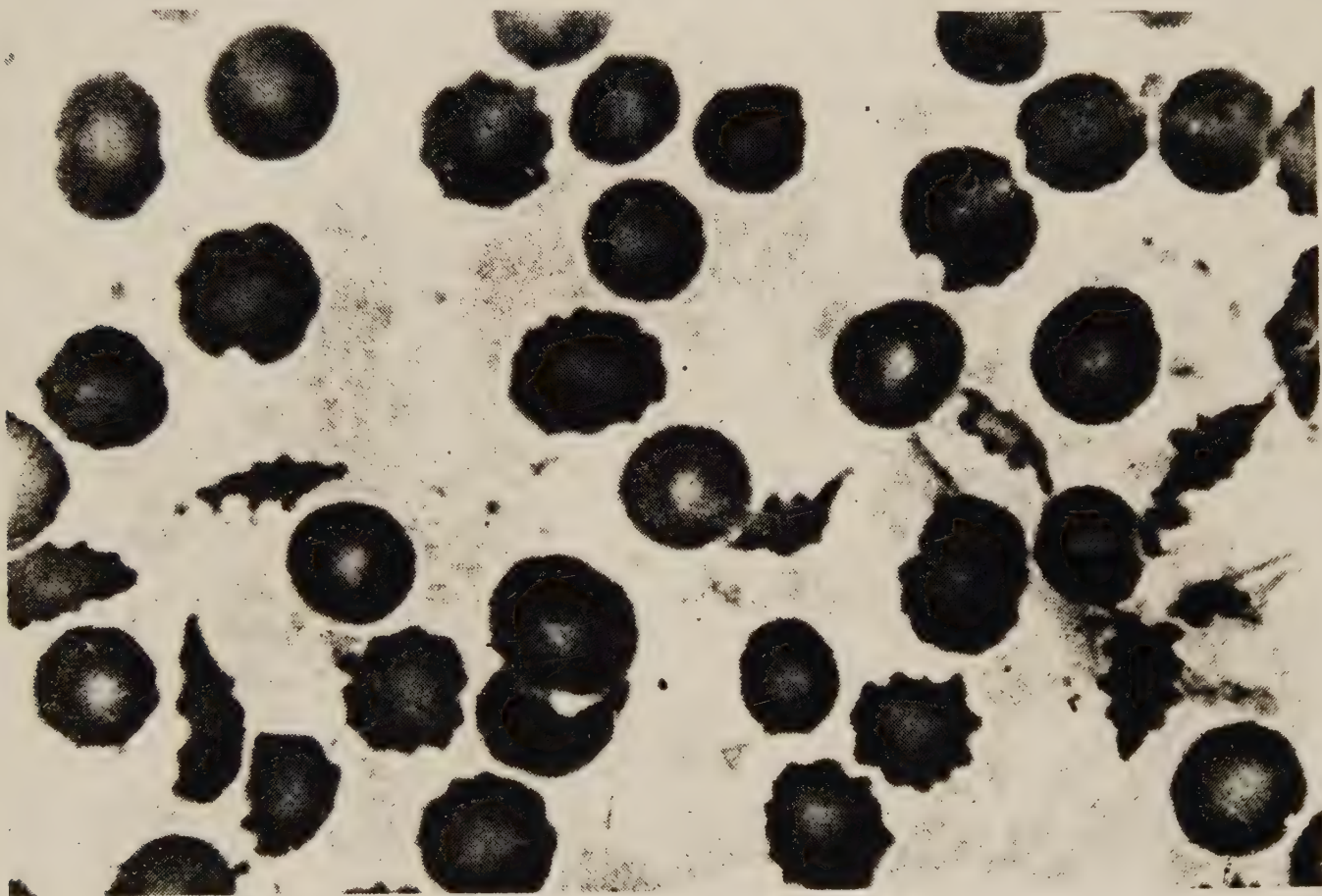


Fig. 2

Hématies fragmentées et déformées observées avant l'intervention chez notre malade. Ces schizocytes atteignaient 8 % du nombre des globules rouges.

TROISIEME PARTIE

Etude des anémies hémolytiques après remplacement valvulaire aortique par prothèse de STARR-EDWARDS.

L'observation que nous rapportons ci-dessus est assez schématique du type d'hémolyse que l'on peut rencontrer chez les sujets porteurs de valves de STARR aortiques. Avant d'en étudier le profil clinique et biologique, d'après une revue de la littérature, il nous paraît utile de rappeler quelques notions sur l'hémolyse normale et pathologique. Après un aperçu des autres circonstances de la pathologie cardio-vasculaire au cours desquelles ces anémies hémolytiques peuvent apparaître, nous envisagerons ensuite le problème de leur pathogénie.

./...

CHAPITRE PREMIER

Etude clinique et biologique des anémies hémolytiques après remplacement valvulaire aortique par prothèse de STARR-EDWARDS.

I - RAPPEL D'HEMOLYSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

A. L'HEMOLYSE PHYSIOLOGIQUE

L'histoire naturelle du globule rouge et de ses constituants dans l'organisme se déroule au niveau tissulaire d'une part : c'est l'aspect cytologique, mais aussi au niveau biochimique : c'est l'aspect métabolique du devenir de l'hémoglobine.

1° - Les aspects cytologiques de l'hémolyse :

Le globule rouge adulte ou hématie, fabriqué et libéré par la moëlle osseuse, est formé d'une membrane qui renferme surtout de l'hémoglobine, mais aussi des sels minéraux et des enzymes, ainsi qu'un certain nombre de substances nécessaires aux métabolismes énergétiques et fonctionnels de cette cellule vivante. Sa durée de vie dans le torrent circulatoire est d'environ 120 jours et la destruction physiologique des hématies paraît l'aboutissement normal du vieillissement globulaire.

Le siège habituel de l'hémolyse physiologique semble maintenant connu avec certitude. On pensait autrefois que les hématies se fragmentaient dans la circulation elle-même et que les fragments étaient ensuite captés par les cellules du système réticulo-endothélial (S.R.E.), essentiellement le foie, la rate et la moëlle osseuse. On admet actuellement que les globules rouges sénescents sont "trappés" par la seule moëlle osseuse qui serait ainsi tout à la fois leur berceau et leur cimetière naturels. La rate

./...

cependant intervient quelque peu mais seulement pour les hématies accidentellement malformées, les "ratées", qu'elle retient et détruit.

Quant au mécanisme par lequel le vieillissement naturel ou même pathologique aboutit à la destruction globulaire, on invoque principalement des modifications physico-chimiques de la membrane, responsables des anomalies morphologiques de la cellule qui la rendraient particulièrement vulnérable au trappage des cellules réticulaires. La perméabilité de cette membrane aboutit alors à un gonflement puis à un éclatement avec fragmentation cellulaire.

Les conséquences cytologiques de l'hémolyse sont inapparentes, l'équilibre hématologique étant réalisé par une production médullaire équivalente à la destruction. L'érythroblastose médullaire qui témoigne de la fabrication de la lignée rouge ne dépasse pas en général 20 à 25 % des cellules d'un myélogramme normal. Les réticulocytes circulants, globules rouges encore immatures, existent normalement dans le sang périphérique. On en trouve environ 25 000 à 100 000/mm³, soit 0,5 à 2 % des hématies. Ils ne font que refléter l'effort perpétuel de régénération médullaire.

2°/ - L'aspect biochimique

La globulolyse libère l'hémoglobine dont les premières étapes de la dégradation ont lieu dans la moëlle osseuse.

L'hémoglobine comprend la globine d'une part, support protéique dont la composition varie avec les diverses hémoglobines, foetales, adultes ou pathologiques, et l'hème d'autre part, de composition fixe. L'hème, pigment respiratoire est une protéine bien connue, la porphyrine, reliée à un atome de fer.

C'est le devenir de l'hème seulement qui nous intéresse ici. Il est d'abord catabolisé dans la moëlle

./...

en bilirubine, qui circule ensuite dans le sang avant de rejoindre le foie. Il n'existe normalement dans le sang circulant pas plus de 0,4 à 1 mg % de cette bilirubine préhépatique ou libre. Au sortir du foie, elle est excrétée dans les voies biliaires après avoir subi la glycurono-conjugaison qui la rend soluble dans l'eau. Cette bilirubine conjuguée qui n'existe pas du tout dans le sang en dehors des rétentions biliaires, est alors déversée dans le tube digestif avec la bile. Là, sa dégradation se poursuit jusqu'au stade de stercobilinogène dont une grande part est éliminée dans les selles et une autre est réabsorbée par l'intestin : c'est le cycle "entéro-hépatique". Si la bilirubine hépatique ou conjuguée est fabriquée en grande quantité, l'élimination fécale s'intensifie d'autant, mais la réabsorption intestinale également. Cette dernière se fait aux dépens du stade précédant immédiatement le stercobilinogène, c'est à dire l'urobiline. Ce pigment n'existe normalement dans les urines qu'à très faible dose, et son augmentation traduit l'emballement du cycle entéro-hépatique dans les hémolyses pathologiques.

L'atome de fer libéré de la porphyrine est stocké dans la moëlle osseuse, sous forme de ferritine, après la destruction de l'hémoglobine. Il est utilisé à nouveau, in situ, pour la synthèse de nouvelles molécules d'hémoglobine. Plus de la moitié des réserves en fer de l'organisme (5 grs) se trouve en fait à l'intérieur de la masse globulaire circulante, alors que le fer sérique n'en représente qu'une infime proportion. Le métabolisme du fer dans l'organisme qui obéit à un cycle pratiquement fermé n'admet qu'une élimination fécale très minime (1mg/jour) corrigée par une absorption intestinale dont la régulation est fonction des besoins. L'érythropoïèse réutilise donc en permanence ce même fer que l'hémolyse physiologique libère chaque jour, et la répartition du fer dans l'organisme reste fixe avec un taux sanguin fixe de l'ordre de 100 à 130 $\mu\text{g}\%$

B. L'HEMOLYSE PATHOLOGIQUE

Le retentissement clinique et biologique des anémies hémolytiques varie suivant l'étiologie congénitale ou acquise, mais aussi suivant le caractère aigu ou chronique, brutal ou progressif de l'hémolyseglobulaire. Il n'est pas dans notre intention et cela sortirait du cadre de notre sujet, d'envisager tous les tableaux cliniques et biologiques que peuvent revêtir les différents cadres étiologiques des anémies hémolytiques. Cependant, quelle qu'en soit la cause, l'hyperhémolyse entraîne des modifications du métabolisme de l'hémoglobine et des hématies, dont nous rappellerons seulement les principaux traits.

1°/ - Sur le plan cellulaire

. L'anémie peut être plus ou moins marquée et l'hématocrite abaissé.

. L'érythroblastose médullaire et la réticulocytose sanguine s'accroissent parallèlement à l'hémolyse.

. Le foie et la rate peuvent être hypertrophiés, car ils participent alors au "trappage" globulaire accru, quand ils n'en sont pas parfois les principaux responsables.

. L'étude de la durée de vie des globules rouges, affirme l'hémolyse pathologique en permettant surtout d'orienter le diagnostic étiologique. In vivo, le marquage des globules rouges à l'aide du chrome radioactif (Cr_{51}) est très utilisé et d'un intérêt considérable pour apprécier la cause corpusculaire ou extra-corpusculaire d'une anémie hémolytique, mais aussi pour juger de son intensité et de son évolution. On étudie ainsi la survie des globules rouges d'un sujet, marqués au Cr_{51} , puis réinjectés sur lui-même ou sur un témoin isogroupe.

./...

Le $T \frac{1}{2}$ ou temps de demi-vie des hématies est alors normalement de 30 jours (± 4). Ce marquage globulaire permet aussi d'apprécier par comptage externe le lieu préférentiel de destruction et de séquestration tissulaire.

Il semble en effet qu'à une hémolyse modérée corresponde un "trappage" préférentiellement splénique et à une hémolyse plus marquée une destruction hépatique souvent surajoutée. Le $T \frac{1}{2}$ peut descendre jusqu'à 8 ou 10 jours et même jusqu'à 4 ou 5 jours.

2°/ - Sur le plan biochimique :

. La destruction massive de l'hémoglobine entraîne une libération accrue de bilirubine libre non conjuguée, et les capacités de conjugaison hépatique peuvent être dépassées il y a hyperbilirubinémie. Cependant, l'hémoglobine est toujours absente du plasma. Une hémolyse progressive et peu intense ne donne qu'une hausse modérée ou nulle de la bilirubine préhépatique. Dans les deux cas cependant les selles éliminent des pigments biliaires ou stercobiline en quantité accrue et les urines sont riches en urobiline du fait du cycle entéro-hépatique de la bile.

. Le turn-over du fer étant accéléré, il en résulte une hypersidérémie habituelle.

3°/ - Les hémolyses intravasculaires :

La plupart des hémolyses pathologiques qu'elles soient congénitales ou acquises se passent au niveau du système réticulo-endothélial et le métabolisme de l'hémoglobine, quoiqu'accéléré, se déroule presque normalement. Il s'agit d'anémies hémolytiques extra-vasculaires. Cependant, certaines poussées paroxystiques sont parfois si intenses que l'hémolyse se produit à l'intérieur même du lit vasculaire; c'est ce qui se produit dans la maladie de Marchiafava-Micheli, dans le favisme ou lors de certaines intoxications sulfamidées. L'anémie hémolytique des valves de Starr, sans être pour autant d'évolution suraigüe, est également une hémolyse intravasculaire du même type que l'anémie hémoly-

tique microangiopathique. Le mécanisme commun dans les deux cas est probablement traumatique, ainsi que nous le verrons plus loin. Quoiqu'il en soit, ces anémies hémolytiques sont un peu différentes des autres, par le fait que le catabolisme de l'hémoglobine est modifié en raison même de son importance. Les conséquences qui découlent de ce type d'hémolyse sont les suivantes :

- L'hémoglobinémie dont les taux habituels n'excèdent pas 2 mg % peut atteindre 5 à 600 mg %, expliquant la couleur rouge laquée du sérum.

- L'haptoglobine sérique dont les taux normaux varient entre 50 et 150 mg % se lie alors à l'hémoglobine libre pour former un complexe non filtrable par le rein, qui sera détruit rapidement au niveau des cellules du S.R.E. La synthèse de l'haptoglobine au niveau du foie est relativement lente et sa capacité de fixation dépassée si l'hémoglobine plasmatique dépasse 100 à 150 mg %, si bien qu'au delà de ce chiffre il y a hémoglobinurie. L'absence ou la baisse du taux sérique d'haptoglobine constitue un très bon reflet d'hémolyse intravasculaire.

- L'hémoglobinurie, normalement inexistante, peut ainsi apparaître court circuitant alors au maximum le catabolisme de l'hémoglobine, entraînant de ce fait une perte de fer importante.

- La présence de méthémoglobine, produit d'oxydation de l'hémoglobine précédant le stade normal de la bilirubine, représente aussi une conséquence de la lyse prématurée des globules rouges dans le sang.

- L'augmentation parfois considérable des L. D. H. (Lactico déshydrogénases, chiffre normal 300 à 500 unités) est également due à la destruction des hématies qui libèrent cet enzyme jusqu'à des chiffres pouvant atteindre 5 000 unités.

- Par ailleurs, les cellules tubulaires du rein, réabsorbent une partie de l'hémoglobine urinaire qui se dégrade alors in situ. Le fer, non utilisable par

l'organisme s'accumule dans les cellules tubulaires sous forme d'hémosidérine. Celle-ci est éliminée par la desquamation tubulaire dans les urines, témoignant ainsi à posteriori de l'existence d'une hémoglobinurie. Ce mécanisme représente une fuite de fer supplémentaire, expliquant les chiffres souvent paradoxalement bas du fer sérique.

- Enfin, sur le plan cellulaire, les hématies présentent souvent des déformations caractéristiques : hématies fragmentées avec aspects en cimier de casque ou en triangle, appelées schizocytes.

- L'étude de la survie des hématies montre un $T\frac{1}{2}$ toujours effondré, mais surtout les épreuves de durée de vie croisée in vivo permettent d'affirmer le mécanisme de l'hémolyse. Si les globules rouges marqués injectés à un témoin iso-groupe, ont une durée de vie normale, c'est que l'hémolyse est extra-corpusculaire.

Ainsi donc, les hémolyses intravasculaires en général sont caractérisées par les faits suivants : hémoglobinémie, hémoglobinurie, baisse du taux d'haptoglobine, augmentation des L. D. H., apparition d'une hémosidérinurie, diminution considérable du $T\frac{1}{2}$, présence de cellules rouges fragmentées.

o

o

o

./...

II - LES ANEMIES HEMOLYTIQUES APRES VALVE DE STARR AORTIQUE

A. PLACE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES APRES VALVE DE STARR DANS LA PATHOLOGIE CARDIO.VASCULAIRE EN GENERAL :

Si les valves de STARR représentent l'étiologie principale de ce type d'hémolyse que nous verrons plus loin être une hémolyse intravasculaire et de cause mécanique, elles n'en ont cependant pas l'exclusive. Sa description remonte à 1954, c'est à dire aux premières années de la chirurgie cardiaque à coeur ouvert pour réfection d'anomalies congénitales ou mise en place de plasties ou de prothèses de tous types. Mais, par ailleurs, les hémolyses avec aspect de fragmentation globulaire étaient déjà connues en dehors même de la chirurgie cardiaque, et ce n'est qu'avec son avènement que BRAIN et DACIE en 1962 proposèrent une théorie mécaniste à ces hémolyses, à partir de travaux indiscutables.

1°/ - Les premières descriptions de globules rouges fragmentés (burr cells, helmet cells, schistocytes, fragmentocytes) remontent à EHRLICH qui, en 1891, les considérait déjà à l'époque comme le résultat d'une agression mécanique.

2°/ - Plus tard, en 1949, SCHWARTZ et MOTTO décrivent toutes ces anomalies morphologiques sous le terme anglo-saxon de "burr cells" ou cellules en teigne. Il s'agit tantôt de fragments cellulaires ou "schizocytes", tantôt de cellules entières mais déformées en arc de cercle, en bâtonnet, en croissant, parfois hérissées de spicules ou d'épines, réalisant ainsi des aspects en cimier de casque, en triangle ou en oursin.

./...

3°/ - En matière de chirurgie cardiaque, la possibilité d'anémie hémolytique post-opératoire était connue depuis les premières implantations de valves à bille dans l'aorte thoracique (ROSE et HUFNAGEL 1954) mais surtout depuis les études expérimentales en 1955 et 1956 de STOHLMANN et SARNOFF, après insertion de valves à bille de lucite. L'hémolyse était attribuée au choc direct des globules rouges contre le matériel prothétique et ce d'autant plus que la valve artificielle était placée près de la sortie du ventricule gauche où le régime des pressions est toujours plus fort qu'en aval.

4°/ - L'utilisation courante des méthodes de circulation extra corporelle -(C.E.C.) depuis 1957-1958 amena l'apparition d'un nouveau syndrome hémolytique, au début très fréquent, que KREEL et coll. isolèrent en 1960 sous le terme de "Syndrome post perfusion ou post C.E.C.". Celui-ci se caractérise par une température à 38° avec grosse rate, anémie, leucocytose entre 15 et 25 000, hématurie et albuminurie, avec parfois hémoglobininémie et hémoglobininurie, et baisse du taux d'haptoglobine. Il existe souvent une lymphocytose atypique ressemblant étrangement à celle de la mononucléose infectieuse. Les éléments de ce syndrome apparaissent au cours même de la C.E.C., mais restent toujours transitoires (15 à 20 jours en général), et sans séquelles, hormis les rares décès en insuffisance rénale aigüe. Par ailleurs, il n'existe pas de cellules rouges fragmentées et les hémocultures sont toujours négatives. La nature mécanique de cette hémolyse est aujourd'hui parfaitement admise, tout à tour attribuée aux pompes, aux tubulures ou aux oxygénateurs. Le rôle des tubulures semble en fait prédominant mais actuellement la fréquence de cette complication a considérablement diminué grâce au perfectionnement du matériel de C.E.C. (emploi de surfaces lisses siliconées) et à une meilleure connaissance des différents

calibres tubulaires à utiliser suivant le débit sanguin minute nécessaire (STEWART).

5°/ - Peu après la description de KREEL, furent décrites des anémies hémolytiques après réparation à coeur ouvert d'ostium primum ou de défauts septaux complexes tels que le canal atrio-ventriculaire. C'est SAYED et DACIE qui publièrent en 1961 la première hémolyse chronique intra-vasculaire avec nombreux schizocytes, après réparation incomplète d'un ostium primum : fermeture par un patch en teflon de la C.I.A. mais fente mitrale résiduelle non corrigée. L'anémie persistante et prononcée avec hémolyse fut alors attribuée au défaut d'endothélialisation du patch contre lequel régurgitait la fuite mitrale. Plus tard, SIGLER en 1963, publiait un cas tout à fait analogue mais où le patch était recouvert d'endothélium et le rôle de la régurgitation fut alors considéré comme primordial. D'autres auteurs rapportèrent des cas analogues, citons VERDON (1963), SANYL (1964), SEARS et CROSBY (1965).

6°/ - Le terme d'anémie hémolytique micro-angiopathique déjà employé en 1952 par SYMMERS à propos du purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de MOSCHCOWITZ), caractérisé entre autre par la présence de nombreux schizocytes, fut alors repris en 1962 par BRAIN et DACIE qui l'étendirent à tout un ensemble de maladies. Ces auteurs avaient en effet remarqué l'existence de 2 points communs entre ces anémies microangiopathiques et l'hémolyse après chirurgie cardiaque :

. La présence d'une hémolyse intravasculaire d'intensité variable.

. Le critère cytologique dit de fragmentation cellulaire avec aspects de "Burr cells" ou schizocytes.

Sur une série de 120 malades dont la majorité

./...

souffrait d'urémie aigüe ou chronique, d'autres d'un purpura thrombotique et d'autres de cancers généralisés divers, BRAIN et DACIE ont pu étudier par vérification anatomique vingt cinq de ces malades qui présentaient une anémie hémolytique avec "burr cells". Ils trouvèrent que chez ces 25 sujets le seul facteur commun qui pouvait être relié à l'anémie était la présence d'altérations des petits vaisseaux : nécrose fibrinoïde, artérite nécrosante, thrombus hyalins ou micro-embolies cancéreuses.

Dès lors, ils conclurent que le mécanisme le plus probable pour expliquer l'hémolyse et les déformations globulaires devait être l'altération des globules rouges au niveau de la micro-circulation. D'ailleurs de telles hémolyses ont été décrites dans un certain nombre d'affections qui toutes comportent des lésions des micro-vaisseaux avec rétrécissement de calibre :

La maladie de MOSCHCOWITZ, l'anémie hémolytique avec nécrose corticale des reins chez le nourrisson, l'éclampsie, la périartérite noueuse et le L. E. D., certaines hypertensions malignes, certaines cirrhoses éthyliques avec fragmentation cellulaire, certains cancers avec métastases et notamment certains cancers gastriques, bronchiques ou prostatiques. C'est donc à BRAIN et DACIE que l'on doit d'avoir attiré l'attention sur la possibilité d'un mécanisme traumatique à l'origine des hémolyses après chirurgie cardiaque ; cette hypothèse paraît la plus vraisemblable, puisque d'ailleurs comme dans les anémies microangiopathiques, il s'agit d'hémolyses intravasculaires d'origine extra corpusculaire et avec fragmentation des hématies.

7°/ - Enfin, en dehors de toute chirurgie cardiaque, il faut encore mentionner les hémolyses chroniques au cours des valvulopathies, et principalement des rétrécissements aortiques calcifiés et serrés. Déjà en 1964, DALESHECK

./...

signalait un cas d'anémie hémolytique chez une femme de 63 ans atteinte de maladie mitrale calcifiée avec atteinte aortique. BRODEUR en 1965 rapporte des cas d'hémolyse compensée, sans anémie cependant, chez plus de 15 sujets sur un lot de 21 valvulopathies. MILLER D. en rapporte un cas identique chez un homme de 25 ans atteint de rétrécissement aortique (R.A.) serré. GROSSE.BROCKHOFF de son côté relève en 1967, 17 hémolyses sur 35 valvulopathies, la plupart sur R.A. serré, et ROESER en 1970 en compte déjà 16 sur 22 malades valvulaires.

8°/ - La chirurgie valvulaire en dehors des prothèses de STARR a donné lieu elle aussi à de nombreuses observations d'anémies hémolytiques. VINER en 1965 en publie une survenue 14 mois après valvuloplastie aortique par des cusps en teflon, ZIFEROVICH (1966) en rapporte une autre après réparation infructueuse de la valve mitrale ; DE CESARE (1965) signale 3 cas de plastie aortique en dacron avec anémie hémolytique importante nécessitant la réintervention et RUBINSON (1966) rapporte 4 valvuloplasties aortiques en teflon, type MULLER, compliquées également d'hémolyse.

Ce préambule a simplement pour but de replacer les hémolyses après valve de STARR aortique dans le cadre plus général des anémies hémolytiques en pathologie cardiovasculaire dont le tableau le plus fréquent est justement celui que l'on rencontre dans les valves de STARR en position aortique. C'est celui que nous allons décrire.

o

o

o

B'. FREQUENCE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES APRES VALVE DE STARR
AORTIQUE

Depuis la première observation publiée en 1964 par REED et DUNN, nous avons pu retenir à partir d'une trentaine de publications, plus de 130 cas d'anémie hémolytique chez des sujets porteurs de valves de STARR uniques ou multiples.

Il paraît difficile et pour plusieurs raisons d'établir une statistique rigoureusement exacte sur la fréquence de cette complication chez les sujets porteurs d'une valve de STARR en position exclusivement aortique. La première difficulté tient à ce que près de la moitié de ces observations est publiée de façon isolée, sans qu'il ne soit fait aucunement mention du matériel dont elles sont issues. Le deuxième écueil provient du fait qu'un certain nombre est extrait sans précision d'origine d'un matériel non homogène, comprenant des sujets porteurs de valves tant aortiques que mitrales voire multiples. Enfin plusieurs publications recoupent parfois les mêmes observations qui figurent ainsi dans deux statistiques différentes. Ainsi donc dans un but de rigueur, nous avons retenu les données de 7 auteurs seulement, consignées dans le tableau II ci-dessous :

./...

Auteurs	Nombre de valves de STARR aortiques uniques	Nombre d'anémies hémolytiques	Pourcentage
BRODEUR, 1965	12	3	25 %
PIROSKY, 1966	317	30 environ	8 à 10 %
LEWIS, 1966	86	5	5,8 %
DUBOST et CHARON, 1966	129	12	8,6 %
KASTOR, 1968	203	11	5,4 %
BENSAID, 1968	57	2	3,5 %
ROESER , 1970	8	2	25 %
TOTAL	812	65	8 %

TABLEAU II

Sur 812 prothèses de STARR aortiques pures, 8 % environ se compliquent d'anémie hémolytique. Ces chiffres méritent cependant quelques commentaires :

./...

1°/ - Le chiffre de 8 % est un chiffre global qui porte sur un ensemble de prothèses posées depuis début 1962 date à laquelle Albert STARR posa ses premières valves aortiques. En effet, la plus grosse statistique, celle de PIROFSKY en 1966, fait état de 317 cas dont on peut raisonnablement penser qu'une partie remonte à 1962. Or, mis à part le dernier chiffre de ROESER en 1970 qui ne nous paraît pas avoir une grosse valeur statistique, le pourcentage des anémies hémolytiques semble diminuer au fil des années.

A ce propos, RODGERS en 1969, sur un total de 200 sujets porteurs de prothèses de STARR, placées de 1964 à 1969, rapporte 4 cas seulement d'anémies hémolytiques sur des valves aortiques, 3 cas sur des valves mitrales et 3 autres cas sur des sujets porteurs de plusieurs valves. Mais ici le lot des 200 malades n'est pas détaillé.

2°/ - Les anémies hémolytiques après valves de STARR sont toujours beaucoup plus fréquentes dans les valves aortiques que dans les autres positions.

. Ainsi sur 1240 sujets porteurs de valves de STARR uniques ou multiples, nous avons relevé 81 cas d'anémie soit une fréquence globale de 6,5 %, mais plus de 900 d'entre eux étaient porteurs d'une prothèse aortique unique.

. Par ailleurs, BRODEUR en 1966 ne relevait qu'une seule anémie hémolytique sur 8 valves de STARR mitrales, DUBOST (1966) n'en trouve aucune sur 74, KASTOR (1968) en dénombre 3 seulement sur 108, et De NOYETTE (1968) un seul cas sur 7. Ainsi, donc sur un total de 197 valves de STARR mitrales, nous n'avons retrouvé que 5 cas d'hémolyse, soit à peine 2,5 %.

./...

3°/ - Si les véritables anémies qui compliquent les prothèses de STARR paraissent, d'après les données ci-dessus, d'une fréquence modérée, il semble toutefois que les états d'hémolyse pathologique mais compensée et sans anémie apparente soient en fait beaucoup plus habituels. Ce syndrome fut en effet insuffisamment connu pour que l'on soit sûr d'en avoir dépisté tous les cas. Les auteurs, qui par contre, se sont attachés à le rechercher systématiquement chez leurs opérés, l'ont retrouvé avec une fréquence bien supérieure. ANDERSEN (1965) notait une hémolyse sans anémie, mais pathologique tout de même chez des opérés choisis au hasard (8 valves aortiques et 10 valves mitrales). Cette hémolyse était durable et prolongée, bien différente de celle rencontrée dans le syndrome post C.E.C. L'ayant recherché par comparaison sur un groupe témoin d'opérés du coeur mais non porteurs de prothèses valvulaires, il ne la retrouva jamais.

o

o

o

C - TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE CES ANEMIES HEMOLYTI-
QUES:

Nous avons revu les observations d'hémolyses et d'anémies hémolytiques après valve de STARR aortique, recueillies dans la littérature de 1964 à 1970. Nous les avons consignées dans nos tableaux III et IV, en relevant d'une part les résultats biologiques caractéristiques de ce type d'hémolyse (tableau III) et d'autre part leurs conditions de survenue (tableau IV.).

1°/ - Sur le plan clinique

L'apparition de l'anémie par rapport à l'intervention est le plus souvent immédiate ou très précoce, survenant alors dans le contexte d'un syndrome post C.E.C. ou d'une désinsertion valvulaire plus ou moins importante. Elle est alors marquée par la présence d'un souffle de régurgitation aortique, ou bien d'une température à 38° avec grosse rate. Parfois le début est tardif, plusieurs mois à plusieurs années, posant alors de délicats problèmes diagnostics et thérapeutiques. Nous verrons que le délai d'apparition de l'anémie avec ses circonstances de survenue notamment la présence d'un souffle cardiaque, sont des éléments importants pour établir le diagnostic étiologique de l'hémolyse.

L'intensité du tableau clinique peut être très variable : la pâleur est souvent modérée mais il existe toujours un subictère cutanéomuqueux avec urines foncées parfois franchement hémoglobinuriques. La splénomégalie, souvent absente, reste modérée. La fièvre est en général absente, mais lorsqu'elle apparaît au décours de l'intervention, elle fait alors partie du tableau : température, lymphocytose atypique et grosse rate. Il peut s'y associer alors un discret syndrome hémorragique, exceptionnel cependant, fait d'entérorragie. De toutes façons, les hémocultures sont toujours négatives.

./...

TABLEAU III

Auteurs	Réticulo- cytes	Schizocyt- tes	Haptoglo- bine	Hémoglobine sérique	Hémoglobine urinaire	L.D.H.	Hématocrite	Fer u- rinaire	Fer sérique	T _{1/2}	Coombs
REED 1964	↑			450 à 650mg%	+						⊖
MARSH ① 1964 ②	14,6% 12%	+++ +++	{ 0 %	99mg% 32mg%				+++		4 à 5j 7 j	⊖
STEVENSON 1964 ① ②	3 et 8 % 1 & 9%	20-27% 17-20%	{ { 0 % {	18mg % 5mg %	+		25%	68 µg 60 µg		19j 7 j	⊖
BRODEUR ① 1965 ② ③	3,8 % 2,9 % 4,5 %						35% 30% 29%			16 j 18 j 9 j	⊖
PIRO- SKY 1965	1 : 5 % 2 : 6,5 % 3 : 5,5 % 4 : 6 % 5 : 4,5 % 6 : 20% 7 : 9 %						24 26 30 17				6 fois ⊕
REYNOLDS 1966 3 cas		+	+	+		1500 à 5.600 unités		+	bas		
SEARS 1965	9 %	4,5%		35 à 50 mg%	0			3,2mg%	54 µg		⊖
LEWIS 1966 3 cas										16j	
RUBINSON 1966	2,4 %	++								12j	
WALSH 1966-12ob.	3,4 à 14 %	+	2 à 24mg%			1200 à 5900 u.	24% à 33%		12 à 61µg moy. 34µg	9 à 19j moy. 14,2	
MAC.GARVEE 1966	11,6%			40mg %	+		26%		bas	35 j	⊖

TABLEAU III

Auteurs	Réticulo- cytes	Schizocytes	Haptoglo- bine	Hémoglobine sérique	Hémoglobine urinaire	L.D.H.	Hématocrite	Fer urinaire	Fer sérique	T _{1/2}	Coombs
CHARON 1966 12 obser.	2 à 50 %	+ à +++	une fois = 5mg%	0 à 25mg%	0 à +++	?	24 à 32 %	une fois = 14mg%	60 à 200 µg	une fois 13j	⊕ 2 fois
STRWIFF 1967 1 2	34% 7%	+++ +++							83 µg 66 µg		⊖
SOULIE, 1967	8%		15mg%						50 µg		
SCALABRINI 1968			très abais- sée				23%				
DE NOYETTE 1968	11,2	6%	19mg%	0			33%				
KASTOR 1968 11 cas	7,2 à 20,4		une fois 144mg%				<33%				⊖
GARCIA 1968	6,8	+++						++	21 µg	9j	
EYSTER 1969	5,9	8,9	0%	140mg%	+	2000 à 6925 unités	16%	6 à 18 mg/j.	33 µg	11j	⊖
MILLER B. 1969	15,9	9		27mg%	+		27 %	>2mg/j.	57 µg	6,1	
Cas per- sonnel 1969	13,9%	8%		80mg%	+		18%		80µg	7,4j	⊖

A côté de ces formes moyennes, il est des cas où l'anémie peut être d'intensité extrême (ce fut le cas de notre malade) ou au contraire latente, se traduisant par un simple subictère. Il s'agit alors d'hémolyses compensées sans anémie clinique ni même biologique.

2°/ - Sur le plan biologique

a) - Les aspects cytologiques :

. Le chiffre des globules rouges dans le sang circulant varie avec le caractère brutal ou progressif de l'hémolyse. Il oscille en moyenne autour de 3 millions par mm^3 avec des extrêmes pouvant aller jusqu'à moins de 2 millions (cas de notre observation), mais un chiffre globulaire normal est possible lorsqu'il s'agit d'hémolyses compensées (ANDERSEN, BRODEUR, ROESER).

. Cette anémie est le plus souvent normochrome avec une valeur globulaire (V.G.) égale à 1, mais lors des hémolyses prolongées où le déficit global en fer devient important, une hypochromie secondaire est alors constatée sur la baisse de la V. G., de la C.C.H.M. normalement à 34 % et du poids hémoglobinique moyen.

. Comme dans toute anémie prolongée avec régénération médullaire importante et hypochromie parfois surajoutée, on constate couramment une anisocytose avec poïkilocytose, témoignant d'une certaine immaturité globulaire. Mais, les anomalies morphologiques les plus évocatrices sont représentées par les aspects de fragmentation globulaire avec schizocytose dont nous avons déjà parlé. Le pourcentage des schizocytes peut atteindre 5-10 voire 20 % des hématies (STEVENSON). Il est souvent apprécié sans données numériques, mais les auteurs signalent toujours une schizocytose qui peut être modérée ou considérable.

La présence de schizocytes est cependant possible à l'état physiologique chez les sujets normaux (STEVENSON), mais le pourcentage ne dépasse pas 2 % chez l'enfant et 0,5% chez l'adulte. Au delà de ces chiffres, ces cellules frag-

./...

mentées sont considérées comme pathologiques, suggérant la destruction mécanique.

. L'effort de régénération médullaire est constant, que l'hémolyse soit ou non compensée. Il se traduit par une réticulocytose sanguine oscillant autour de 10 % (13,9 % chez notre malade), qui fut même notée à 34 % chez un des deux malades de STREIFF. La moëlle osseuse, outre une érythroblastose importante, objective parfois une carence globale en fer visible par la coloration de PEARLS (SEARS et CROSBY, EYSTER).

b) - Le bilan d'hémolyse

Les divers examens biologiques sont en rapport avec l'importance de la destruction globulaire, mais ils permettent surtout d'affirmer l'hémolyse particulière qu'est l'hémolyse intravasculaire, ainsi que son origine extra-corpusculaire.

. L'hémolyse est objectivée directement par la baisse de la durée de vie des hématies marquées et réinjectées. Le $T_{1/2}$ est ici toujours abaissé. Il atteignait 7,4 jours chez notre malade, et nous avons retrouvé constamment des chiffres < 20 et même 10 jours. L'augmentation de la bilirubine libre fréquemment retrouvée (16 et 19 mg pour notre malade) n'est cependant pas constante ou de façon peu significative. Cela n'est pas pour surprendre si l'on tient compte des capacités de conjugaison hépatique et aussi de la fuite urinaire de l'hémoglobine.

. L'hémolyse intravasculaire est prouvée par les données suivantes que nous avons toujours constatées tant chez notre malade que dans les observations publiées (cf. tableau II).

. L'hémoglobinémie

Toutes les publications qui en font mention relèvent des taux plasmatiques allant de 10 à 100 mgr % (un cas de PIROFSKY avec 420 mgr %, notre cas

avec 80 mg %). Dans les observations où l'hémoglobinémie est peu élevée il existe alors toujours une baisse significative de :

. L'haptoglobine : Celle-ci est toujours absente ou effondrée dans le sérum, ce qui traduit indirectement la libération d'hémoglobine intravasculaire. Lorsque l'haptoglobine est saturée, l'hémoglobine filtre à travers le glomérule rénal et il peut y avoir une :

Hémoglobinurie. Elle est fréquemment retrouvée dans les diverses publications, comme elle le fut chez notre malade. Sa présence est hautement évocatrice d'une hémolyse intravasculaire qui dépasse les capacités de fixation de l'haptoglobine. Dans notre observation, la présence d'une hémoglobinurie constatée une fois, laisse donc à penser que le taux d'haptoglobine, qui n'a pas été recherché, devait être nul ou très abaissé.

. La présence de méthémoglobine dans le sang circulant a été également plusieurs fois retrouvée (EYSTER, MARSH, REED et d'autres). Elle ne traduit pas ici une hémoglobinopathie constitutionnelle ou bien un trouble enzymatique congénital, ni même une intoxication quelconque, mais seulement un début d'oxydation de l'hémoglobine libre à l'intérieur même du lit vasculaire. Elle est d'ailleurs retrouvée dans les urines, comme le signalent les auteurs qui l'y ont recherchée.

. L'augmentation des lactico-deshydrogénases (L.D.H.) N = 200 à 500 unités que l'on constate après toute attrition tissulaire, est ici significative de la lyse globulaire. Elle porte dans ce cas essentiellement sur les fractions III, IV et V et peut atteindre des chiffres considérables (jusqu'à 5 600 unités dans un cas de REYNOLDS, et 6 925 unités chez le malade d'EYSTER).

. L'étude du fer sérique et du métabolisme du fer en général mérite ici une attention particulière.

./...

Il est habituel d'observer une hypersidérémie parfois très élevée au cours des anémies hémolytiques qui sont en général de siège extra-vasculaire (rate, moëlle et foie). Dans ce cas, le turn over du fer dans l'organisme est seulement accéléré du fait de la destruction accrue de l'hémoglobine au niveau des cellules réticulaires. Celles ci déversent dans le sang les différents produits de cette dégradation dont la bilirubine et le fer. Mais, le fer conserve cependant un métabolisme presque fermé et les urines n'en éliminent pas car la clearance urinaire du fer sérique est quasiment nulle. La répartition du fer dans l'organisme reste à peu près inchangée. Il n'en va pas de même en cas d'hémolyse chronique intravasculaire où le fer suit directement la destinée précipitée de l'hémoglobine. Celle-ci, qui peut être éliminée directement dans les urines, comme nous l'avons vu, entraîne déjà une fuite urinaire du fer souvent considérable en cas d'hémolyse brutale. Mais la clearance urinaire de l'hémoglobine est très faible, si bien qu'en cas d'hémolyse intravasculaire modérée, elle est pratiquement toute réabsorbée et stockée par les cellules tubulaires rénales, où elle est transformée en hémosidérine. Cet état d'hémosidérose rénale chronique entretient une perte continuelle et retardée de fer par desquamation des cellules du tube rénal.

L'hémosidérinurie ou le dosage du fer urinaire (normalement négatif) montrent toujours des chiffres importants : SIGLER a pu estimer la perte quotidienne chez un de ses malades à près de 15 mg, WALSH de son côté a pu la chiffrer entre 2 et 14,6 mg chez 12 malades.

Par ailleurs, cet état d'hémosidérose n'est pas seulement rénal mais aussi hépatique et ANDERSEN a même pu proposer des biopsies rénales ou hépatiques pour apprécier l'importance de l'hémolyse et de la surcharge ferrique de ces tissus. N'osant cependant pas soumettre ces malades, traités en général aux anticoagulants, à de tels risques, il proposait alors une étude de la radioactivité hépatique

./...

et rénale après injection d'Hb marquée par le Fer radio-actif (Fe_{59}), c'est ce qui fut réalisé par GARCIA qui a pu ainsi étudier le métabolisme du fer par des injections de Fe_{59} chez son malade atteint d'anémie hémolytique par maladie de la bille. La clearance du fer sérique de son malade était très rapide ($T_{1/2} = 27,5$ minutes, chiffre normal 60 à 70) avec une fixation médullaire très rapide également mais qui ne se maintenait pas. L'incorporation du Fer dans les globules rouges était aussi très rapide mais fugace, indiquant leur destruction exagérée, alors que la fixation splénique mais surtout hépatique étaient anormalement élevées.

Des constatations nécropsiques d'hémosidérose rénale et hépatique chez de tels malades porteurs d'hémolyse chronique après valve de STARR ont été faites par plusieurs auteurs (STOHLMAN, REED, RODGERS, etc...). Les effets à long terme sur les fonctions rénale et hépatique, ne sont pas encore très bien connus. ANDERSEN pense qu'une insuffisance de ces parenchymes est possible, ce que semblent nier SEARS et CROSBY.

La déperdition continue du fer dans les urines explique la baisse du fer sérique, presque toujours retrouvée au cours de ces hémolyses intra-vasculaires par valve de STARR (20 à 50 μg), ainsi que la baisse du coefficient de saturation de la sidérophylle. De ce fait, l'anémie devient volontiers hypochrome (NEIL, SIGLER, SANYL), d'où le traitement martial dont ces malades ont bénéficié la plupart du temps.

Il convient de remarquer dès à présent la variation d'intensité de l'hémolyse avec l'effort ou le repos. Ainsi SEARS (1965, DE CESARE (1965) ont-ils pu retrouver des variations nycthémérales de l'hémoglobinurie et du fer urinaire chez leurs malades. De même DAVIDSON remarquait l'apparition à l'effort d'une hémoglobinémie avec hémoglobinurie, qui disparaissaient au repos.

./...

c) - Les recherches étiologiques :

. Le caractère intravasculaire de ces anémies hémolytiques exclut déjà par lui-même la majorité des étiologies congénitales ou acquises habituelles. D'ailleurs, toutes les recherches qui ont pu être pratiquées ont permis d'éliminer facilement des affections telles que la maladie de Minkowski-Chauffard, la Thalassémie, les hémoglobinopathies comme la Drépanocytose, ainsi que les diverses enzymopathies. Ainsi, les propriétés intrinsèques des globules rouges de ces malades sont normales.

. La fragilité globulaire osmotique est normale, de même que l'autohémolyse.

. La fragilité mécanique est parfois augmentée mais elle est mesurée sur des hématies déjà fragilisées et n'a donc pas de valeur absolue.

. L'hémoglobine est normale : de type A à l'électrophorèse, avec une composante A₂ normale, résistant normalement à la dénaturation alcaline, à la chaleur ou à l'acide et ne donnant pas de falciformation.

. Les divers dosages enzymatiques effectués sont normaux.

. Cette hémolyse est due à une agression des globules par un agent extracorporel comme le démontrent les études croisées de durée de vie des hématies marquées au Cr₅₁ (GARCIA, SIGLER, STOHLMAN, SAYED, STEVENSON).

. Les G. R. du malade injectés à un témoin isogroupe ont une durée de vie normale.

. Les G. R. d'un témoin isogroupe ont une durée de vie très raccourcie lorsqu'ils sont injectés au malade.

. Les examens immunologiques à la recherche d'anticorps, agresseurs éventuels des globules rouges ont donné des résultats assez discordants.

./...

Toutes les recherches d'agglutinines irrégulières (REED, MARSH, PIROFSKY), d'hémolysines biphasiques et d'auto-anticorps froids (MARSH, CHARON et BILSKI-PASQUIER) ont toujours été négatives.

Si la plupart des auteurs signalent sur des grandes séries l'absence d'auto-anticorps chauds avec COOMBS direct négatif (KASTOR, BRODEUR, PEDEFERRI) par contre certains, sur la foi de tests de COOMBS plusieurs fois positifs (PIROFSKY : 6 cas sur 7, CHARON : 1 cas, WESTRING : 1 cas, BRODEUR : 3 cas, etc...) évoquent une pathogénie auto-immune pour ce type d'hémolyse, dont nous discuterons plus loin la réalité effective. Il faut d'ailleurs ajouter que chez tous ces malades l'hémolyse peut disparaître alors que le Coombs est encore positif, et qu'inversement elle peut survivre à un Coombs déjà négatif.

o

o

o

./...

D - ASPECTS EVOLUTIFS ET CIRCONSTANCES DE SURVENUE DES
ANÉMIES HÉMOLYTIQUES APRÈS V. L. V. DE STARR PORTIQUE

Nous avons recueilli sur notre tableau IV les différentes circonstances d'apparition et d'évolution de ces anémies. Il est difficile d'en faire une revue complète et exhaustive, car les données sont parfois trop fragmentaires. Néanmoins, à partir des observations que nous avons pu utiliser, il paraît possible de tirer quelques conclusions générales.

- La majorité des hémolyses surviennent en phase post-opératoire précoce. Les unes sont transitoires et disparaissent spontanément ou presque, les autres sont durables plus ou moins bien équilibrées par le traitement médical nécessitant parfois une réintervention, car il s'agit presque toujours d'une désinsertion (mises à part les possibles endocardites infectieuses).

- Cependant, quelques unes sont d'apparition tardive, quelques mois à quelques années. Elles sont souvent associées à une maladie de la valve, ce qui conditionne l'intervention chirurgicale.

1°/ - Les anémies hémolytiques précoces

Elles relèvent d'un syndrome post C.E.C., d'une désinsertion, ou plus rarement d'une endocardite infectieuse dont le contexte clinique est en général évocateur et dont nous ne parlerons pas.

a) - Les hémolyses de C.E.C.

Elles débutent dès l'intervention, mais ne sont souvent reconnues que durant la première semaine. L'état fébrile qui les caractérise peut en imposer pour une endocardite bactérienne mais les hémocultures ne poussent pas. Elles sont essentiellement transitoires, et ne se prolongent guère au delà de la 3ème ou 4ème semaine. C'est

parmi elles que l'on retrouve la majorité des observations avec Coombs positif. Sans vouloir à tout prix assimiler ces dernières à une forme particulière du syndrome post C.E.C., il faut reconnaître que presque toutes les hémolyses avec auto-anticorps chauds se rencontrent dans la période post-opératoire précoce (PIROFSKY, CHARON et BILKI-PASQUIER) ou dans le contexte d'une iso-immunisation après transfusions (WESTRING, 1966).

b) - Les hémolyses précoces survenant dans le contexte d'un vice valvulaire résiduel :

On retrouve en effet toujours au cours de ces hémolyses des premiers mois, soit une désinsertion nécessitant la réintervention (REED, KASTOR), soit au moins un souffle de régurgitation qui précède ou accompagne le début apparent de l'hémolyse (RUBINSON, WESTRING). Si la chronologie exacte du souffle d'I.A. n'est pas toujours spécifiée il est toutefois mentionné dans presque tous les cas d'hémolyses précoces -(KASTOR).

Plus rarement, on ne retrouve ni souffle d'I.A., ni hémolyse de C.E.C., mais un souffle de rétrécissement aortique important. Il s'agissait dans le cas de MAC-GARVEY d'une thrombose valvulaire (7ème jour) gênant les mouvements de la bille et constituant un obstacle important à l'éjection aortique. Le malade de BONNABEAU, porteur d'une hémolyse précoce mais aggravée secondairement, avait lui aussi un obstacle à l'éjection, puisque le cathétérisme a pu objectiver un gradient de pression ventriculo-aortique d'environ 50 mm Hg. Cette gêne au libre passage du flot sanguin autour de la bille était due au petit diamètre de l'aorte ascendante plaquée contre les barreaux de la cage valvulaire.

- Contrairement aux hémolyses de C.E.C., celles qui apparaissent précocement, dans le contexte d'un vice prothétique sont durables et sans aucune tendance à la guérison spontanée. Le traitement médical permet le plus

souvent de les compenser, et la réintervention précoce n'est indiquée que lorsque la tolérance aux conditions hémodynamiques défectueuses est dépassée.

2°/ - Les anémies hémolytiques de survenue tardive :

Il est difficile d'en fixer le délai d'apparition précis par rapport à l'intervention, car leur début réel peut être plus précoce que leur découverte. Les opérés ne sont pas toujours suivis de façon très rapprochée et l'anémie qui n'est en général que très progressive n'est pas immédiatement reconnue.

Cependant, un certain nombre, qu'il est difficile d'évaluer se manifestent après quelques mois ou quelques années. Là encore, elles sont toujours associées à un vice hémodynamique.

. Il s'agira tantôt d'une désinsertion évidente avec souffle d'I.A., reconnue par l'auscultation, l'angiographie, la réintervention ou la vérification anatomique (STEVENSON, REYNOLDS, WALSH, BILSKI, PASQUIER, SOULIE, KASTOR, BENSATD). La tolérance peut être assez bonne et l'anémie compensée par le seul traitement médical (REYNOLDS, WALSH, BILSKI, KASTOR), mais ailleurs la réintervention est nécessaire (en raison des conditions hémodynamiques) amenant alors la guérison de l'anémie (KASTOR).

. Ailleurs, on retrouvera un souffle d'I.A. sans que la désinsertion soit mentionnée (BRODEUR).

. Enfin, et surtout, il faut faire une place à part à toutes ces hémolyses semi-tardives mais prolongées avec ou sans soufflé, ainsi qu'à celles qui surviennent véritablement très tardivement (EYSTER, cas personnel). On trouve alors toujours une maladie de la bille dont nous parlerons plus loin. Nous en avons relevé 11 observations

colligées dans notre tableau IV. Mentionnons également 5 autres probables de ROBERTS (1968) dans lesquelles l'hémolyse n'était prouvée que par l'hémosidérose rénale.

Ces hémolyses tardives avec maladie de la bille peuvent être associées à une désinsertion avec souffle d'I.A. (4 observations : une de WALSH, une de SOULIE, et deux de BENSAID), ailleurs à un souffle d'I.A. sans désinsertion (3 observations : PENTHER, EYSTER, cas personnel), ailleurs à un souffle de R.A. important seulement (1 cas de GARCIA), ailleurs enfin il n'existe ni souffle, ni désinsertion mais seulement une maladie de la bille (3 cas : MILLER B, SCALABRINI, BONNABEAU ?). Signalons que l'état de la prothèse comme les conditions sthétacoustiques ne sont pas signalées dans les 5 cas d'hémosidérose rénale avec maladie de la bille de ROBERTS. Si nous avons pu constater, pour notre cas personnel que si l'intensité de l'anémie pouvait pousser à l'intervention, ce n'est pas l'hémolyse, qui, ici, conditionne le geste chirurgical, mais c'est la maladie de la bille en raison du risque vital bien supérieur à celui de l'hémolyse qu'elle représente.

o

o o

E - TRAITEMENT DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AIGRES PRODIGE DE
STARR AORTIQUE :

1°/ - Le traitement médical

Il fait appel avant tout au fer, et aux facteurs anti-anémiques, ainsi qu'aux transfusions, mais aussi au repos.

. Le fer et l'acide folique ont pu permettre de stabiliser ou de compenser un certain nombre de ces anémies hémolytiques (EYSTER, MARSH, STEVENSON, etc...). Ces médications sont en effet capables de guérir l'anémie clinique, en permettant à la moëlle de compenser suffisamment la lyse globulaire. Si l'on sait en effet que la moëlle osseuse peut multiplier par 6 ou par 7 son activité érythropoïétique de base, on comprend que le traitement martial puisse représenter une arme thérapeutique efficace et indispensable chez ces sujets ferriprives. Il ne supprime pas cependant la cause essentielle de l'hémolyse, mais en permettant de la compenser, il permet à ces malades de mener une vie confortable.

. Les transfusions ont souvent été utilisées et à juste titre. Leur emploi est souvent bénéfique mais à court terme cependant, car elles ne font qu'aggraver l'hémolyse puisqu'elles apportent au malade un contingent d'hématies déjà âgées, qui sont les plus aptes à subir la destruction mécanique. A long terme, elles représentent un risque d'hémosidérose, qui ajouté à l'hémosidérose rénale, n'est pas sans danger. Mieux vaut donc favoriser la régénération spontanée des globules rouges au niveau de la moëlle du malade, qui fournira des populations d'hématies plus jeunes et plus robustes.

. Le repos physique est d'un appoint thérapeutique évident et indispensable en cas de crise de globulolyse, puisqu'il diminue le débit cardiaque dont le rôle aggravant est certain comme nous le verrons.

./...

. Les corticoïdes enfin, ont été utilisés, surtout dans les hémolyses précoces où leur rôle ne paraît pas du tout évident sauf dans de rares exceptions. Leur utilisation systématique en cas d'anémie précoce est cependant conseillée par beaucoup, et cette attitude paraît en tous cas sans danger.

. La conduite thérapeutique doit donc tenir compte de deux facteurs :

1) - C'est le confort bien compris du malade qui doit dicter le rythme et la fréquence des transfusions, compte tenu des risques qu'elle comporte. L'obligation du repos physique, elle aussi, est fonction de l'état clinique et des conditions sociales du malade. Le fer, lui, peut être prescrit sans réserve.

2) - L'apparition tardive d'une hémolyse doit faire évoquer la possibilité d'une maladie de la bille. L'indication chirurgicale paraît alors dépendre surtout de cette altération en raison de son risque vital dont nous parlerons plus loin. La survenue précoce de l'hémolyse n'impose pas davantage la réintervention, tant qu'elle peut être compensée médicalement. En effet, le risque opératoire paraît disproportionné, en dehors d'un vice prothétique qui seul paraît l'imposer d'emblée.

o

o o

Pathogénie des anémies hémolytiques après valves de STARR aortiques.
--

P A T H O G E N I E

Il importe en effet de rechercher chez ces malades porteurs de cardiopathies valvulaires, et après un acte chirurgical majeur qui laisse en place un corps étranger, la pathogénie de ces anémies hémolytiques, dont la fréquence n'est pas négligeable. On peut en effet se demander si l'hémolyse est imputable à l'état antérieur du malade et à sa cardiopathie, ou bien à l'intervention, ou encore à la valve elle-même.

On connaît en effet des hémolyses chroniques compensées, chez des sujets atteints d'une affection valvulaire cardiaque, mais non porteurs de prothèse, essentiellement le R.A. calcifié (BRODEUR 1965, WESTRING 1966, DAMESHECK 1964). Mais ces faits restent rares, et la fréquence des hémolyses compensées après pose d'une valve de STARR aortique est bien supérieure. L'état antérieur du malade ne paraît donc pas pouvoir expliquer toutes les anémies hémolytiques rencontrées après valve de STARR.

L'intervention elle-même ou la C.E.C. ne sont pas non plus en cause sauf pour les hémolyses précoces et transitoires qui ne sont pas celles qui nous intéressent. D'ailleurs, CHARON a comparé un lot de 187 opérés du cœur sous C.E.C. mais sans mise en place de prothèse. Aucun ne développa d'hémolyse ou d'anémie durable.

Ainsi donc la prothèse paraît le seul facteur capable d'entraîner l'hémolyse

- Le rôle du matériau

On a pu incriminer d'abord les matériaux constitutifs de la prothèse, teflon, dacron ou métal, pouvant

./...

se comporter comme des corps étrangers susceptibles de déclencher une réaction hémolytique. De fait, les études expérimentales de STEWART (1959) sur la circulation extra-corporelle objectivent une légère hémolyse, variable avec les matériaux utilisés. Le teflon fut le plus incriminé car on avait observé des hémolyses identiques après pose d'un patch en teflon pour réparation d'ostium primum (VERDON 1963, SAYED 1961, SIGLER 1963) ou implantation de valves aortique de HUFNAGEL (ROSE 1954).

Cependant, plusieurs arguments permettent d'éliminer cette hypothèse :

- . Le teflon comme les différents matériaux utilisés sont des matériaux inertes, peu aptes à engendrer des réactions à corps étrangers.

- . L'hémolyse est peu fréquente après les types d'intervention complexes, type ostium primum.

- . Elle n'apparaît pas lorsque le teflon est utilisé pour des interventions plus simples (C.I.A. simples ou C.I.V. pures, prothèse artérielle) sans trouble hémodynamique résiduel.

- . L'incubation d'hématies in vitro avec du teflon n'entraîne aucune fragilisation globulaire -(SIGLER VERDON).

- . Enfin et surtout, l'utilisation de prothèses de STARR n'est jamais suivie d'hémolyse sur 100 prothèses mitrales de STARR (STARR 1961), sur 92 prothèses non aortiques de DUBOST (1966), et si quelques rares cas d'anémie hémolytique sur prothèse mitrale ont été décrits, ce fut toujours en association avec une désinsertion. Ainsi donc, le matériau ne représente pas lui même un corps étranger pour l'organisme, capable d'engendrer une réaction hémolytique.

./...

- Plus vraisemblables apparaissent les perturbations hémodynamiques induites par la prothèse elle-même :

L'aspect morphologique des hématies et le caractère intravasculaire et non corpusculaire de l'hémolyse que l'on rencontre après d'autres interventions cardiaques (canal atrio-ventriculaire : VERDON, SAYED, SANYL ; plasties valvulaires en tissu synthétique : DE CESARE, RUBINSON ; prothèse valvulaire à bille autre que les Starr : ROSE, GROSSE, BROCKHOFF, STOHLMANN) plaident en faveur de l'origine traumatique. Enfin, on sait le rôle du traumatisme invoqué dans les micro-angiopathies où l'on retrouve également le même type d'hémolyse à globules rouges fragmentés.

INDEGLIA (1968) a d'ailleurs étudié, in vitro, l'hémolyse traumatique en fonction des différentes valves artificielles. Celle-ci est plus ou moins marquée suivant le modèle utilisé, et il semble à ce propos que la valve de Starr se situe dans la moyenne, n'étant pas la prothèse idéale mais pas non plus la plus mauvaise.

1°/ - Le traumatisme direct

Le choc direct ou la collision sur le matériel prothétique, avec fragmentation des hématies a d'abord été invoqué (STOHLMANN, 1956) de même que des phénomènes vibratoires (LAURENS) dus à l'ouverture ou à la fermeture de la valve, mais on comprend mal que l'hémolyse n'apparaisse presque jamais avec des valves de STARR mitrales ou tricuspidiennes. Par ailleurs, la fragmentation globulaire existe après réparation cardiaque, en dehors de toute prothèse artificielle (patches, plasties valvulaires), et cette hypothèse, quoique plausible, paraît insuffisante.

Le globule rouge, en effet, est très résistant au choc direct (PONDER) et il est très difficile in vitro de l'écraser, même entre lame et lamelle (PO-TUN FOCK) car il glisse et se dérobe comme s'il répugnait au moindre contact.

./...

2°/ - Le traumatisme indirect dû aux turbulences

In vitro, les expériences de PO TUN KOCK, de SIGLER, de STEWARDS, suggérant un mécanisme indirect où le facteur principal de la destruction globulaire réside en des phénomènes de turbulence, paraissent très satisfaisantes. Ces auteurs étudiant l'hémolyse produite dans des flacons de sang contenant des billes, et animés de mouvement, constatent que l'hémolyse est beaucoup plus franche si l'on remplace les billes par des cylindres rotatifs, prouvant ainsi le rôle des courants et des tourbillons plutôt que celui des chocs directs.

In vivo, la turbulence est le fait du passage du sang à travers un orifice rétréci, et sous forte pression.

. C'est ainsi qu'une anémie hémolytique peut apparaître on le sait, au cours de certains R.A. calcifiés serrés où le gradient de pression ventriculo-aortique est important (BRODEUR, WESTRING). Elle est même citée par DAMESHECK chez une de ses malades atteinte de R.M. calcifié mais il existait ici en outre une I.M. et une atteinte aortique.

. La présence d'une bille artificielle à la place des cusps aortiques normales, constitue déjà par elle-même un obstacle à l'éjection puisque le sang doit passer entre les parois de l'aorte ascendante et la bille pour franchir l'orifice. Il existe même un petit gradient de pression (10 - 15 mmHg) responsable du souffle protosystolique entendu habituellement à l'auscultation. C'est ce qui explique la fréquence de l'hémolyse dans les valves de STARR aortiques, alors qu'elle est exceptionnelle dans les mitrales où le sang arrive plus librement dans la cavité ventriculaire et sous un régime de pression bien inférieur avec un gradient moindre. Les rares cas d'anémies hémolytiques après valve mitrale étaient d'ailleurs toujours associés à une désinsertion partielle de la prothèse, ce qui augmentait consi-

dérablement les tourbillons sanguins (un cas de KASTOR, un cas de PIROFSKY et STARR).

. Dès lors, tous les facteurs susceptibles d'aggraver les turbulences après pose d'une valve de Starr aortique peuvent expliquer l'apparition d'une anémie hémolytique. De même, d'ailleurs une prothèse aortique efficace est capable de guérir une hémolyse préexistante par R.A. calcifié, en diminuant la turbulence, comme le montrent de nombreuses observations (LEWIS, RUBINSON, WESTRING).

3°/ - Les facteurs de turbulence spécifiques aux valves de Starr aortiques :

Ils sont assez nombreux et d'importance inégale, variable d'ailleurs selon les sujets ce qui n'est pas sans laisser une certaine inconnue quant au déterminisme exact de l'hémolyse. Néanmoins, leur connaissance précise revêt une grande importance dans la conduite thérapeutique.

Cependant le risque hypothétique d'une hémolyse n'est pas un argument en faveur de l'abstention chirurgicale au cours des valvulopathies, car bien posée la prothèse réduit ou guérit au contraire une hémolyse préexistante (WESTRING, BRODEUR)

a) - La présence d'une désinsertion ou d'une fuite aortique résiduelle :

est un facteur de turbulence sanguine qui pour certains auteurs est retrouvé de façon constante. La régurgitation oblige les globules rouges à passer et à repasser plusieurs fois par l'anneau aortique. RUBINSON a pu établir une relation mathématique entre l'importance de la fuite et le nombre de passage des hématies à travers l'orifice aortique. Pour une fuite de 20 % chaque globule rouge a 1,5 chance de passage, pour une fuite de 80 %, il en a 5,7 avant son éjection définitive. Puisque la relation est en

fait une courbe exceptionnelle , on comprend qu'à partir d'un certain niveau critique de régurgitation, une augmentation minime de la fuite puisse entraîner une hémolyse considérable, ou tout au moins la rendre beaucoup plus apparente qu'elle n'était.

Le rôle de l'insuffisance aortique est important, car il est souvent le seul facteur retrouvé au cours des anémies hémolytiques après plasties ou prothèses valvulaires sans billes (3 cas de DE CESARE, 4 cas de RUBINSON) et nous avons vu par ailleurs, qu'elle précède ou accompagne l'apparition de l'hémolyse des valves de Starr (REED, RUBINSON SOULIE).

Si beaucoup d'auteurs mentionnent constamment une insuffisance aortique par lâchage de sutures dans leurs observations, nous allons voir cependant que la désinsertion n'est pas toujours constante ; la réintervention ou la vérification anatomique retrouvent alors un autre facteur.

b) - Les obstacles à l'éjection aortique

1') - Il faut ici placer au premier rang le rôle des prothèses de petit calibre :

Beaucoup d'auteurs (CHARON, BILSKI, PASQUIER, STREIFF, KASTOR, PENTHER) ont souligné l'importance de ce facteur. On retrouve d'ailleurs la majorité des anémies hémolytiques chez des sujets porteurs d'une prothèse n° 8 ou 9, ou d'un calibre inférieur. On comprend facilement qu'un petit orifice de sortie associé à l'obstacle supplémentaire que représente la bille, puisse constituer un obstacle à l'éjection du sang et créer des turbulences.

Cependant la survenue d'anémies hémolytiques, quoique plus rare est possible avec des valves de calibre supérieur : 1 cas de REED (11 A), 1 cas de GARCIA (11 A), 1 cas de CHARON (12 A), 1 cas de MARSH (12 A), cas personnel (12 A), ainsi que deux cas probalbes de WALSH. Dans

tous ces cas, il existe cependant un facteur pathogénique surajouté : désinsertion pour le malade de REED et probablement pour ceux de WALSH, insuffisance aortique chez le malade de MARSH, et maladie de la bille chez le nôtre et celui de GARCIA.

2') - La thrombose valvulaire ou les dépôts de fibrine sur la prothèse provoquent l'apparition d'un rétrécissement aortique capable d'entraîner une anémie hémolytique comme ce fut le cas pour le malade de MAC GARVEY chez qui l'auscultation notait un souffle systolique de R.A. beaucoup plus intense qu'avant l'intervention.

c) - Les facteurs adjuvants

1') - Le rôle de la valvulopathie initiale et notamment du R.A. calcifié. Les sujets opérés d'un R.A. calcifié font plus facilement une anémie hémolytique secondaire, le fait est signalé par plusieurs auteurs. Cela tient à ce que les prothèses utilisées sont en général de petit calibre, car le chirurgien ne peut pas agrandir sans risques, un orifice très rétréci et pétrifié. De plus la présence de calcifications résiduelles est une source de désinsertion ultérieure. A l'inverse, les sujets porteurs d'une I.A. pure ou prédominante, avec dilatation de l'anneau aortique, bénéficient en général d'une prothèse de plus grand calibre (observation personnelle n° 12A) dont les risques hémolysants sont, nous l'avons vu, bien moindres.

2') - Rôle du débit cardiaque

. L'augmentation diurne de l'hémoglobinurie l'aggravation de l'anémie chez les malades en activité physique, alors que l'hémolyse arrive rapidement à se compenser au repos prolongé, ont été signalées par plusieurs auteurs (BRODEUR, SEARS, DE CESARE).

. L'anémie elle même, par l'augmentation du débit cardiaque qu'elle entraîne, est source de turbulence, entretenant ainsi un cercle vicieux, sur lequel les transfusions auront un effet bénéfique.

. RODGERS a pu remarquer chez trois de ses malades porteurs d'une anémie hémolytique, une amélioration considérable de l'anémie, lors du passage du rythme sinusal en arythmie complète dont on sait qu'il entraîne toujours une baisse du débit cardiaque.

. Par contre, l'augmentation du seul débit systolique paraît sans effet sur l'hémolyse, ainsi qu'en témoignent les deux observations de CHARON avec bloc auriculoventriculaire post-opératoire.

3') - Un mécanisme auto-immun a été invoqué par certains auteurs et notamment FIRCFSKY qui trouve chez 6 de ses 7 malades des tests de Coombs positifs ou des auto-agglutinations des globules rouges bromelinés avec parfois élution positive. Cependant, on ne peut guère considérer ce fait indiscutable que comme une association ou une conséquence du traumatisme et non une cause de l'hémolyse, en effet :

. il ne s'observe pratiquement qu'en période post opératoire dans le cadre d'une hémolyse de C.E.C. Le rôle des transfusions avec un important apport lymphocytaire ou parfois même une iso-immunisation pour les systèmes autres qu'A.B.O. (WESTRING) peuvent expliquer la positivité des tests de COOMBS pour une période plus ou moins longue.

. la négativation du COOMBS n'est pas toujours suivie de l'arrêt de l'hémolyse et inversement celui-ci peut survenir alors que les tests immunohématologiques restent encore positifs.

. Enfin, la corticothérapie, si elle paraît efficace sur les examens biologiques, paraît totalement sans effet sur l'évolution de l'hémolyse (MARSH, REED, VERDON, SIGLER).

L'hypothèse auto-immunitaire soulevée par FIRCFSKY paraît cependant ne pas devoir être négligée totalement, car on peut raisonnablement retenir comme vraisemblable l'explication que cet auteur en donne. Pour lui, en effet, le traumatisme globulaire pourrait modifier la membrane

./...

érythrocytaire et certains antigènes qu'elle supporte ou en faire apparaître d'autres, normalement neutralisés par l'athmosphère péri-érythrocytaire, expliquant ainsi l'apparition d'auto-anticorps.

Mais, si l'auto-immunisation peut s'expliquer par le traumatisme, elle n'est pas pour autant responsable de l'hémolyse, car les deux phénomènes paraissent plus associés que dépendants sans rapport obligatoire de cause à effet.

d) - La maladie de la bille :

La déformation de la bille nous semble susceptible de déclencher à elle seule une anémie hémolytique. Le mécanisme de cette hémolyse peut être discuté, car on sait que cette déformation peut entraîner ou une incompetence valvulaire, ou un obstacle à l'éjection. L'observation que nous rapportons a justement l'intérêt d'éclairer d'un jour presque nouveau, en tout cas peu connu en France, ce point particulier qu'est la maladie de la bille, comme facteur de turbulence et donc d'hémolyse. C'est ce que nous verrons dans notre dernière partie.

o

o o

Q U A T R I E M E P A R T I E

Etude de la "maladie de la bille" des valves
de STARR-EDWARDS en position aortique.

C H A P I T R E P R E M I E R

: I N T R O D U C T I O N :

Depuis que les chirurgiens se sont attaqués au problème de la réparation ou du remplacement des appareils valvulaires cardiaques, de multiples procédés ont tour à tour été utilisés, qu'il s'agisse des réfections valvulaires reproduisant la forme des valves sigmoïdes grâce à du matériel synthétique ou à du tissu vivant, qu'il s'agisse des homo ou des hétéro-greffes, qu'il s'agisse enfin des prothèses entièrement synthétiques à disque ou à bille, chaque technique ayant connu ses succès et ses défenseurs mais aussi ses échecs.

La prothèse à bille de STARR.EDWARDS est cependant celle qui a été la plus utilisée puisqu'en 1969 plus de 100 000 exemplaires en avaient été vendus, après d'Albert STARR ait placé sa première valve mitrale en septembre 1960. Si, actuellement, les efforts des chercheurs et des équipes chirurgicales semblent dirigés davantage vers la réalisation d'une greffe valvulaire vivante qui paraît en effet la solution idéale, la prothèse à bille de STARR-EDWARDS loin d'être détronée, reste encore très utilisée. Les succès qu'elle remporte, joints au recul déjà suffisant par rapport aux autres techniques font que bon nombre de chirurgiens lui restent encore fidèles.

Comme les autres techniques, la prothèse de Starr, mis à part les risques opératoires communs à toutes, n'est cependant pas à l'abri d'un certain nombre d'échecs ou de mauvais résultats dont l'usure des matériaux qui la composent est en partie responsable. Malgré les épreuves mécaniques de laboratoire, très sérieusement poussées qui laissaient prévoir

pour la bille de silastic une durée de fonctionnement de 41 ans, STARR en 1961 déjà, avertissait le monde médical d'un mauvais fonctionnement possible de sa prothèse, in vivo et à long terme.

CHAPITRE DEUXIEME

Fréquence de la maladie de la bille des valves de Starr aortiques.
--

Il est difficile d'apprécier avec exactitude la fréquence réelle de la maladie de la bille par rapport au nombre total de prothèses de STARR aortiques.

. En effet, les chiffres sont très variables d'un auteur à l'autre, ainsi HERR, HYLEN, ROBERTS et PENTHER donnent des pourcentages relativement importants tandis que DUVOISIN, KASTOR sur un total de 682 prothèses insérées ne mentionnent que 3 billes endommagées seulement (cf. tableau V)

. D'autre part la fréquence maximale s'observe avant tout dans les statistiques comportant un contrôle anatomique ou chirurgical ; lors de ces vérifications la maladie de la bille n'a pas cependant toujours été la cause du décès ou de la réintervention (HYLEN, ROBERTS, PENTHER).

. Avec le recul post-opératoire, le nombre d'observations de maladies de la bille s'accroît : HYLEN en retrouvait 38 cas en 1968 et 47 en 1969 sur la même série de 189 prothèses posées entre mai 1962 et janvier 1966.

. Par ailleurs, certains auteurs comme HYLEN, ont démasqué grâce à la phonocardiographie, plusieurs maladies anatomiques de la bille sans traduction clinique cependant.

Tout cela tend à montrer que la fréquence réelle des anomalies morphologiques de la bille de silastic est certainement bien supérieure à sa fréquence apparente.

./...

. Quelques auteurs donnent des statistiques globales dont il est difficile cependant de tirer des conclusions précises. Ainsi le 1^o septembre 1965, sur 11 235 valves aortiques posées entre avril 1962 et septembre 1965 (42 mois) Albert STARR (1966) relevait 17 maladies de la bille dénombrées parmi les 1 054 prothèses récupérées. Par contre, il n'existait aucune bille malade sur les 1 394 prothèses mitrales récupérées parmi les 11 962 placées entre avril 1961 et septembre 1965 (52 mois).

FIEGENBERG (1969) rapporte plus tard sur 15 900 prothèses aortiques (avril 1962 à avril 1966) dont 1 400 récupérées, 44 cas de maladie de la bille.

. Enfin, sur les 20 000 prothèses aortiques placées durant les 5 années comprises entre avril 1962 et avril 1967, STARR en 1967 relevait 66 maladies de la bille alors que peu après, la même année, BONNABEAU en mentionne déjà 76. Quant aux valves mitrales, STARR à cette époque signale une seule bille pathologique découverte à l'autopsie 15 mois après l'intervention, ROBERTS (1968) mentionne également un cas de CHAPPEL et un autre cas de COOLEY (sur valve mitrale type CUTTER), PENTHER (1968) enfin cite un cas personnel non publié

En conclusion, la fréquence de la maladie de la bille semble augmenter avec l'ancienneté de la prothèse, et si le nombre de cas observés en 1967 n'atteignait pas la centaine, le chiffre exact de billes pathologiques actuellement en fonction doit largement la dépasser. Enfin, cette complication ne touche pratiquement que les prothèses de Starr aortiques puisque nous n'avons relevé que trois exemples de maladie de la bille sur un nombre de valves de Starr mitrales au moins égal à celui des valves aortiques. La discordance entre fréquence apparente et fréquence réelle mérite d'être soulignée, car nous verrons que si la maladie anatomique de la bille de silastic n'a pas toujours de traduction clinique, elle constitue cependant un stade précoce ou latent qui à tout instant peut tourner court et conduire à des catastrophes

./...

TABLEAU V

Auteurs	Nombre de prothèses insérées	Nombre de prothèses récupérées	Circonstances de récupération	Nombre de billes "malades"	Recul post opératoire	Fréquence de la "maladie de la bille" par rapport aux prothèses insérées	récupérées	Décès imputables à la bille
HERR, 1967 mai 62, juin 67	360	30	Autopsie ou réintervention	15	1 à 5 a.	4,1%	50%	5
HYLEN, 1968 mai 62, janvier 1966)	189		Autopsie 14 Réinterv. 24	38	Moyenne 12 mois	20%		5
1969	189		Autopsie 18 Réinterv. 29	47	~24 mois	25%		9
ROBERTS, 1968	271	35	Autopsie	11	toutes les billes ont plus de 24 mois (une 65m)	4%	~31%	11 dont 8 + subites
DUVOISIN, 1968 (mai 62, juillet 66)	479	27		1				
KASTOR, 1968 (mai 62, juillet 1966)	203	?	Réintervent.	2				
PENTHER, 1967 (avril 1963, avril 1967)	129	38	Autopsie 37 Réinterv. 1	31 normales ⑦ malades	Maximum 48 mois	5,4%	18,8%	0
PENTHER, 1968 (avril 1963, octobre 1967)	163	46	Autopsie 40 Réinterv. 6	36 normales ⑩ malades	Maximum 54 mois	6,1 %	22%	0
(avril 1962, sept. 1965)	11 235 aortiques	1 054	(Autopsie et Réintervent.	17	3½ à 24 mois - moyenne 14 mois	0,15%	1,6%	8 à 10 (2)
STARR 1966 (avril 61, sept. 1965)	11 962 mitrales	1394	(	0	12 mois supplém. de recul			
FIEGENBERG 1969 (avril 62, avril 66)	15 900 aortiques	1400		44		0,27%	3,1%	
STARR, 1967 avr. 62, av. 67	20 000 aortiques			66		0,33%		
BONNABEAU, 67 avr. 62, avri. 67	20 000 aortiques			76		0,38%		

CHAPITRE TROISIEME

Etude clinique de la maladie de la bille

I. - LA PROTHESE VALVULAIRE DE STARR ET LES ANOMALIES ANATOMIQUES DE LA BILLE

A. LA PROTHESE DE STARR

. La valve aortique mise au point par STARR et EDWARDS est une prothèse inspirée du principe des respirateurs dits "de plongée sous-marine", comprenant une valve (la bille) reposant lors de la fermeture (diastole) sur un anneau et retenue, lors de l'ouverture (systole) par une cage totalement fermée constituée de trois arceaux. L'armature métallique (anneau et cage) est en stellite 21 poli, la bille en matière plastique siliconée ou silastic.

. L'anneau de base est recouvert de teflon tissé ou tricoté permettant ainsi le passage des fils de suture à l'anneau aortique.

. La bille est de couleur claire (blanc légèrement opalescente), translucide, parfaitement sphérique, d'un volume, d'un poids et d'une densité fixes pour chaque calibre de prothèse (n° 6 ou 7 A à 15 A), sa consistance enfin parfaitement homogène est légèrement élastique permettant les manoeuvres d'entrée ou de sortie de la cage ce qui facilite la mise en place de la prothèse.

. De plus en plus, on a tendance à recouvrir l'anneau et la cage par du téflon tissé ou par un enduit fibrineux pour faciliter leur revêtement endothélial et éviter ainsi la formation de caillots.

. Depuis 1962, certaines prothèses sont équipées de billes de silastic imprégnées de baryum dans le but de les rendre visibles aux rayons X et de faciliter ainsi le diagnostic des déformations (HYLEN).

./...

Sur le fonctionnement normal de la bille in vivo et sur la fréquence physiologique de souffles ou de bruits inhérents à l'existence de cette bille, DAYEM (1967) a donné un compte rendu remarquable grâce à des enregistrements phocardiographiques couplés avec des prises de pression intra-vasculaire et la cinéangiographie. Il ressort de son étude qu'un souffle pré ou protomésosystolique surtout visible dans les hautes et moyennes hautes fréquences accompagne toujours le début de la systole. Par ailleurs, le début de la période d'éjection ventriculaire est toujours marqué par un bruit de haute fréquence et de grande amplitude ou click protosystolique témoignant du heurt de la bille contre le sommet de la cage. Un second bruit, plus court, mais ayant les mêmes caractéristiques marque la fin de la systole lorsque la bille vient rejoindre et obturer l'anneau de la cage. Il a pu montrer d'autre part que la trajectoire et les mouvements de rotation ainsi que les rebondissements de la bille étaient fonction du rythme cardiaque et de la force de contraction. Le souffle systolique n'est pas le témoin d'une sténose aortique, mais seulement le reflet d'un petit gradient de pression (10-15 mmHg) nécessaire à vaincre l'inertie de la bille et source de turbulences sanguines.

B. LES ALTERATIONS RENCONTREES SUR LES BILLES MALADES récupérées à l'autopsie ou en cours de réintervention sont d'ordre morphologique mais aussi physico-chimique.

. La bille, peut en effet se déformer, perdre sa sphéricité et devenir plus ou moins ovale. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est son augmentation de taille et de diamètre avec ou sans ovalisation. Ce gonflement peut entraver son libre mouvement dans la cage entraînant des frottements anormaux source de rayures, et parfois même un blocage en position de semi ouverture. Ainsi ROBERTS (1968)

retrouvait une gêne à la mobilisation 5 fois sur les 12 billes récupérées, PENTHER (1968) sur 10 billes malades notait 7 augmentations de volume avec gêne 3 fois et un blocage complet. La diminution de volume est plus rare mais elle explique certains cas d'expulsion totale de la bille hors de la cage (KROSNICK, HAIRSTON).

. La surface de la bille est le plus souvent modifiée à des degrés divers : parfois seulement bosselée, à peine irrégulière, on retrouve en général un ou plusieurs sillons secondaires au frottement de la bille hypertrophiée contre les barreaux. Parfois même existent de profondes fissures plus ou moins régulières, d'étendue et de profondeur variables, constituant dans certains cas de véritables fractures partielles, préluant aux embolies parcellaires de matériau et favorisant la formation de thromboses in situ, (MILLER L., SCALABRINI) volontiers emboligènes. Ce type d'anomalie a été retrouvé 10 fois par STARR (1966) sur ses 17 billes, et 6 fois sur 10 par PENTHER (1968). Il explique certainement les blocages de la bille sur un des barreaux avec insuffisance aortique transitoire (NEWMAN, DI MATTEO).

. Le poids et la densité sont le plus souvent augmentés, même sans déformation importante. Plus rarement, les billes qui ont diminué de volume peuvent avoir perdu du poids mais leur consistance et leur densité sont alors accrues.

. La consistance est en général diminuée pour toutes les billes augmentées de volume, les rendant ainsi plus aptes aux déformations de surface et aux cassures.

Les modifications de couleur et de transparence sont pratiquement constantes. Les billes perdent leur caractère translucide, devenant opaques, parsemées de tâches jaunâtres plus ou moins confluentes qui les envahissent parfois entièrement. Les 10 billes de PENTHER, les 12 de ROBERTS étaient ainsi modifiées, tandis que STARR n'en retrouvait que 15 sur 17. Cette anomalie semble la plus précoce et représente probablement le premier stade de la maladie.

./...

. Elle va d'ailleurs de pair avec l'infiltration lipidique de la bille, constante elle aussi, responsable de son opacité car l'extraction des lipides permet le retour à une couleur et à une transparence normales (STARR, 1966 - ROBERTS, 1968). Les comptes rendus d'analyses chimiques (GARCIA, FIEGENBERG et surtout PENTHER 1968) retrouvent la plupart des constituants lipidiques du sérum : acides gras libres ou estérifiés, cholestérol, triglycérides et phospholipides. La répartition varie suivant la zone de la bille étudiée (PENTHER) : les triglycérides restent davantage en surface, les di et surtout les monoglycérides sont plus abondants au centre, la répartition du cholestérol est plus uniforme mais celui-ci prédomine au centre de la bille. La seule bille diminuée de volume, étudiée par PENTHER, montrait une imprégnation lipidique moins importante, faite essentiellement d'esters du cholestérol (durée de fonctionnement de cette bille : 4 mois). Il semble que cette infiltration chimique soit à la base de la fragilisation de la bille et la rende plus vulnérable aux agressions mécaniques dont elle fait parfois l'objet.

II - ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE DE LA BILLE DANS LES VALVES DE STARR-EDWARDS AORTIQUES

A. DEFINITION ET PLACE DE LA MALADIE DE LA BILLE DANS LES COMPLICATIONS GENERALES DES VALVES DE STARR AORTIQUES :

Si l'on peut définir la maladie de la bille par ses altérations anatomiques dont nous avons parlé, il est bien évident cependant que celles-ci n'ont pas toutes une traduction clinique. La simple infiltration ou les minimes déformations de la bille ne retentissent pas sur les conditions

./...

hémodynamiques du fonctionnement valvulaire, et il n'est pas possible de les détecter par les moyens cliniques ou para-cliniques usuels. La maladie clinique n'apparaît donc que lorsque la bille est gênée dans ses mouvements ou lorsque, fissurée, elle donne lieu à des accidents. Le stade infra-clinique qui peut parfois être décelé par les mécanogrammes, n'est en général reconnu que de visu, lorsque le décès ou la réintervention ont été entraînés par une autre cause. C'est ce qui explique la difficulté d'établir une statistique valable sur l'incidence de la maladie de la bille dans la mortalité globale après prothèse de STARR aortique ; car dans les diverses publications, les billes défectueuses récupérées n'étaient pas toujours responsables du décès. Par ailleurs, un certain nombre de morts subites sans vérification anatomique n'étaient-elles pas dûes à une maladie de la bille méconnue ?.

. Mais, la maladie de la bille n'est en fait que l'une des complications possibles, et non la plus fréquente, de la valve de STARR. Parmi celles-ci, les désinsertions, les accidents thrombo-emboliques, les accidents infectieux, les anémies hémolytiques, ont des signes cliniques qui peuvent être identiques à ceux qui révèlent la maladie de la bille. Cependant, certains signes objectifs et les données paracliniques peuvent parfois permettre une discrimination et un diagnostic précis dont la méconnaissance pourrait être fatale.

B. ETUDE DES COMPLICATIONS DE LA MALADIE DE LA BILLE

Longtemps latente et silencieuse, la maladie de la bille peut n'être découverte qu'à l'occasion de l'une de ses complications. Elles méritent donc, une étude détaillée, tant en raison de leurs sanctions thérapeutiques que parce qu'elles furent à l'origine des descriptions initiales de l'affection. Sur 47 billes défectueuses HYLEN (1969) ne

retrouvait que 9 décès imputables à la déformation de la bille, et PENTHER (1967) n'en signale aucun dans ses 6 vérifications anatomiques, ce qui laisse supposer, nous l'avons dit, un grand nombre de "porteurs sains" qu'il n'est pas possible d'évaluer mais dont il faut connaître l'existence.

1°/ - Le blocage et/ou l'expulsion de la bille :

La déformation de la bille et notamment son ovalisation, ses variations de volume, en plus ou en moins, et sa fissuration, expliquent tout à la fois ces deux types d'accidents.

a) - Le blocage

La bille peut être suffisamment ovale ou petite pour se loger toute entière entre deux barreaux de la cage et ne plus assurer l'étanchéité valvulaire durant la diastole. Parfois, c'est son propre gonflement qui la bloque à l'intérieur même de la cage en position de semi-ouverture plus ou moins définitive et l'empêche de remplir son rôle de libre passage du sang en systole comme celui de fermeture valvulaire en diastole (cas de notre observation). D'autres fois enfin c'est une fissure qui permet à la bille de se coincer sur un des barreaux et parfois d'y pivoter et d'être expulsée de la cage. Plusieurs observations rapportent les manifestations cliniques de cet accident : ALLEN (1967), DI MATTEO (1968), LAFORET (1967), NEWMANN (1967).

Il s'agit toujours de manifestations d'insuffisance ventriculaire gauche secondaire à une régurgitation aortique plus ou moins massive. Le tableau peut être dramatique avec oedème pulmonaire, collapsus, douleurs angineuses, variables parfois avec la position (DI MATTEO), voire même véritable infarctus (NEWMANN), traduisant la chute du débit cardiaque et l'insuffisance coronarienne fonctionnelle. Ce tableau majeur aura pu être précédé à plusieurs reprises de petits "malaises" faits de syncopes passagères ou de faiblesse des

jambes, quelques semaines ou quelques mois avant l'accident terminal. Un souffle de régurgitation aortique ainsi qu'une baisse de la T.A. diastolique sont alors constatés au moment des malaises (ALLEN) puis disparaissent avec eux. Le souffle d'insuffisance aortique habituellement retrouvé, peut être cependant absent (DI MATTEO) traduisant alors l'inéfficacité ventriculaire gauche dans les cas dramatiques.

Le caractère transitoire mais répété des malaises par blocage et insuffisance aortique intermittents a permis à ALLEN de suspecter dans quelques cas la maladie et d'intervenir une fois avec succès sur un malade porteur d'une valve aortique à bille de MAGOVERN. Un autre de ses malades porteur d'une valve de Starr aortique présentant aussi des vertiges avec syncopes transitoires était suivi par lui très régulièrement pour ne pas laisser passer le moment d'une éventuelle réintervention.

Ce blocage, en effet, parfois réversible, peut à lui seul entraîner la mort ou constituer le premier temps d'une migration de la bille.

b) - L'expulsion : elle peut survenir lorsqu'une bille déformée a migré entre deux barreaux ou a pivoté autour d'un barreau de la cage.

STARR (1966) dans sa série de 17 cas rapporte 3 exemples de migration de la bille, ALLEN (1967) retrouvait 10 billes dans la bifurcation aortique sur 42 billes malades examinées et HAIRSTON (1967) en dénombrait 11 sur 47. La première maladie de la bille publiée par KROSNICK et ABLAZA concerne une bille qui semblait avoir diminué de volume. La plupart des migrations se font dans l'aorte, seules quelques rares billes devenues trop petites semblent tomber dans le ventricule gauche (1 cas de ROBERTS, 1968- 1 cas de BONNABEAU d'une bille de 29 mois).

L'expulsion de la bille est presque toujours précédée de manifestations transitoires en rapport avec son blocage intermittent ou parfois d'accidents vasculaires

./...

cérébraux transitoires également mais répétés et récessifs. (HAIRSTON 1967, SCALABRINI 1968).

La migration de la bille ne fait qu'ajouter au tableau gravissime de blocage permanent, les signes d'une régurgitation encore plus massive. La durée d'évolution est d'ailleurs beaucoup plus courte puisqu'elle ne dépasse guère une heure (HAIRSTON : 70 minutes, ABLAZA, 1 heure). A l'oedème pulmonaire avec douleur angineuse atroce, s'ajoute une véritable état de choc avec T.A. minima à zéro, où les bruits du coeur deviennent inaudibles de même que le souffle d'I.A. En raison du blocage de la bille dans la bifurcation aortique, la scène clinique comporte un tableau d'arrêt circulatoire des membres inférieurs avec tout d'abord faiblesse des jambes puis même paralysie des membres qui sont froids, pâles et sans aucun pouls.

2°/ - Les embolies

La plupart des embolies survenant après pose d'une valve de STARR sont dues à une thrombose de la prothèse elle-même, prenant naissance à la jonction de l'anneau et des barreaux de la cage. Ces accidents, beaucoup plus fréquents pour les valves mitrales que pour les aortiques, justifient cependant le traitement anticoagulant au long cours chez tous ces sujets. ROBERTS (1967) a pu retrouver une thrombose valvulaire chez 17 malades sur 20 décédés moins de 28 mois après l'intervention (7 seulement étaient soumis aux anticoagulants. La thrombose était telle chez 7 sujets qu'elle gênait les mouvements de la bille entraînant à la fois des manifestations de sténose et d'incompétence aortique.

. Il nous a semblé au cours de cette étude que la maladie de la bille est également capable de donner lieu en dehors de toute thrombose valvulaire à des accidents emboliques cruoriques. Ce genre de manifestations est pourtant très rare et semble pouvoir être attribué dans tous les cas que nous avons colligés à la fissuration de la bille. Le jeune malade de DI MATTEO avait présenté 4 mois avant son décès un accident vasculaire cérébral subit et régressif, et la bille profondément fissurée était thrombosée. De même

la malade de SCALABRINI présenta quatre épisodes emboliques successifs dans les trois mois qui précédèrent sa réintervention. Dans les deux cas, la prothèse était bien en place, sans aucune thrombose, tandis que les fissures de la bille contenaient des caillots. D'autre part, le caillottage de la bille est parfois retrouvé à l'exclusion de toute autre anomalie de la prothèse mais sans accidents emboliques. Ainsi le malade de MILLER B. (1969) porteur d'une bille très anfractueuse et thrombosée était atteint d'une anémie hémolytique seulement. La surface tourmentée et les profondes fissures sont à l'origine de la formation des caillots et il semble que le traitement anticoagulant même bien conduit ne puisse pas toujours les éviter (SCALABRINI).

. Les embolies de particules de silastic sont également possibles, quoique plus rarement rapportées. ROBERTS (1968) le premier, en signale deux exemples probables, vérifiés anatomiquement. Le malade de FIEGENBERG (1969) qui avait présenté plusieurs épisodes neurologiques durant les deux années qui précédèrent son décès était porteur à l'autopsie de gros fragments de silastic au niveau des artères rénales, et l'on en retrouva de multiples débris dans le foie et la rate. Le cerveau par contre, minutieusement vérifié, ne montrait que des lésions d'infarctus d'âge différents sans aucun corps étranger. Là aussi s'agissait-il probablement d'embolies cérébrales crurales parties de la bille fracturée.

. Si la thrombose valvulaire, en partie prévenue par les anticoagulants, peut survenir à tout moment après la pose d'une prothèse de STARR aortique, les accidents thrombo-emboliques qui semblent pouvoir être rattachés à la seule maladie de la bille, sont en tout cas toujours retardés.

3°/ - La présence d'une insuffisance aortique : témoigne dans quelques cas d'un blocage de la bille intermittent ou permanent (notre malade), le plus souvent de la déformation de la bille et du défaut d'occlusion qui en résulte, voire de son expulsion. C'est l'importance de la régurgitation

et de la chute du débit cardiaque qui conditionne la présence ou l'absence d'un souffle diastolique.

Ainsi, le malade de DI MATTEO dont la bille était totalement bloquée entre deux barreaux, ne présenta jamais de souffle d'I.A. L'incompétente valvulaire résultant de la seule déformation peut, nous le savons, être permanente (HAIRSTON, PENTHER) et s'accompagner d'un souffle diastolique constamment retrouvé. Celui-ci est en général d'intensité modérée, survient à distance de l'intervention et se modifie peu d'un examen à l'autre. La dégradation modérée et progressive de la bille explique l'absence de modifications tensionnelle et les caractères de ce souffle, bien différents en principe du souffle de régurgitation par désinsertion valvulaire, dont nous reparlerons. Ailleurs, l'insuffisance aortique est intermittente, correspondant à des blocages momentanés. ALLEN (1967) a pu le constater chez ses trois malades, chez qui chaque malaise était marqué par l'apparition d'un souffle diastolique passager et d'une chute de la T.A. minima également transitoire.

4°/ - L'anémie hémolytique

L'anémie hémolytique révélant une maladie de la bille, est toujours d'apparition ou d'aggravation tardive par rapport à l'intervention. Dans les 11 observations que nous avons relevées sur notre tableau IV, le moment d'apparition est tardif (jusqu'à 5 ans chez notre malade) dans plus de 7 cas. Dans les 5 autres cas, si le début est précoce, il faut noter que l'hémolyse s'est toujours aggravée secondairement, révélant ainsi la maladie de la bille.

a) - La possibilité d'anémie hémolytique chez des sujets porteurs d'une maladie de la bille exclusive n'est signalée que par quelques auteurs seulement : PENTHER (1967) SCALABRINI, GARCIA, MILLER B. Elle est également suggérée par la fréquence de l'hémosidérose rénale notée par ROBERTS (1968) chez cinq de ses 12 malades dont l'altération de la bille fut constatée à la vérification anatomique. On peut d'ailleurs s'étonner de cette faible fréquence, étant donné la communauté des mécanismes pathogéniques de ces deux complications.

./...

b) - D'ailleurs, l'association fréquente de la maladie de la bille à d'autres facteurs de turbulence, rend difficile l'appréciation de son rôle propre dans le déclenchement de l'hémolyse. Ainsi les malades de SOULIE, de WALSH et de BENSATD ont tous une désinsertion partielle avec souffle diastolique, ou bien une prothèse de petit calibre. De même, le malade de MILLER B. est un enfant de 9 ans dont la prothèse est du calibre n° 6A.

c) - Cependant, le rôle exclusif de la bille dans le déclenchement d'une anémie hémolytique paraît indéniable, indépendamment des autres facteurs de turbulence. Ainsi, en témoignent les 5 malades de SCALABRINI, GARCIA, PENTHER, EYSTER et le nôtre, chez qui il n'existe ni désinsertion, ni prothèse de petit calibre (taille n° 9, 11 et 12 A, non mentionnée pour EYSTER) à l'exception de SCALABRINI (8A).

. On pourrait croire que la bille de silastic, souvent bloquée en permanence en position de semi-ouverture, n'intervient dans l'hémolyse que de façon indirecte par la fuite diastolique qu'elle provoque. Or, les malades de SCALABRINI, GARCIA et MILLER n'avaient pas de souffle d'I.A. Par ailleurs, chez le malade de EYSTER et le nôtre, le souffle diastolique persiste de même intensité, après le changement de la bille (la bille neuve laisse persister une petite régurgitation notée par le chirurgien) et pourtant l'anémie hémolytique a disparu (dès la fin de l'intervention, les urines reprennent une coloration normale).

. On peut donc conclure que la maladie anatomique de la bille est capable à elle seule d'engendrer des turbulences suffisantes pour expliquer l'hémolyse.

d) - Si donc la responsabilité exclusive de l'altération de la bille paraît certaine, on comprend fort bien que lorsqu'elle est associée aux autres facteurs de turbulence, elle puisse aggraver ou déclencher une hémolyse jusqu'ici potentielle ou latente. C'est en fait ce qui a dû se produire pour la majorité des 11 observations que nous

./...

avons relevées, dans lesquelles l'anémie fut toujours de découverte ou d'aggravation tardives.

e) - Comment la bille participe-t-elle à la destruction globulaire ?

C'est probablement aussi en créant ou en aggravant les courants turbulents. Son blocage peut entraîner une régurgitation. Son augmentation de volume est un obstacle à l'éjection qui accroît le gradient de pression ventriculo-aortique et les turbulences (malade de GARCIA). La surface tourmentée, rugueuse et craquelée de la bille peut être aussi responsable de multiples micro-tourbillons. Ces tourbillons favorisent certainement le "caillottage" à l'intérieur des profondes fissures, et pourraient également modifier l'atmosphère pérимembranaire des hématies. On sait en effet l'importance physique et physico-chimique de l'environnement protéinique du globule rouge dans le maintien de sa forme discoïdale. Cette abrasion pérимembranaire pourrait expliquer soit une sphération, soit une fragmentation de l'hématie (EYSER). La perte de lipides en provenance de la membrane et du stroma pourrait peut être augmenter l'imprégnation lipidique du silastic. C'est une hypothèse qui mérite d'être mentionnée, comme s'il pouvait exister une auto-aggravation des deux processus. Mais si ce facteur peut jouer, il ne peut être que tardif et ce n'est pas l'hémolyse qui entraîne la maladie de la bille, mais l'inverse.

Ainsi, l'hémolyse de révélation tardive chez les sujets porteurs de valves de Starr aortique témoigne parfois d'une maladie de la bille, si bien que sa présence constitue pour certains une indication de réintervention impérative, ou du moins pensons nous, de surveillance armée : 8 sur 11 de ces malades ont dû être réopérés (avec succès) et 3 sont décédés. Le changement de la bille a permis dans les 8 réinterventions la guérison de l'hémolyse.

C - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La symptomatologie clinique de l'altération de la bille doit en fait être discutée dans le cadre plus vaste des complications générales de la prothèse.

. Ainsi, l'angor persistant après la pose de la prothèse ou apparu après elle, peut être du à une embolie coronarienne, à une altération fibreuse des ostia ou des gros troncs ainsi qu'on peut le voir après leur canulation au cours de l'intervention (PENTHER 1969).

. Les accidents thrombo-emboliques après valve de STARR sont fréquents : 6 malades sur 30 de PENTHER (1969) soit 20 %, 19 sur 33 de MAC GOON (1965) soit 14%. Ils seraient volontiers plus précoces que ceux dûs à une maladie de la bille et certains pensent même qu'ils ne se voient plus après un certain temps. D'autres auteurs ne sont pas de cet avis admettant qu'un accident tardif n'est par un argument formel contre le diagnostic de thrombose de la prothèse (PENTHER, LEWIS). Si de tels accidents sont prévenus par un traitement anticoagulant bien conduit, ils peuvent cependant survenir malgré lui. Néanmoins la discrimination est ici impossible sur le plan clinique, et même après enregistrement phonomécanographique comme nous le verrons plus loin.

. L'anémie hémolytique nous l'avons dit doit faire évoquer une désinsertion si elle apparaît précocement, alors que son début tardif est plus volontiers symptomatique d'une maladie de la bille. L'anémie, associée à une coloration anormale des urines peut faire discuter un accident des anticoagulants, et lorsque la température est présente, on pourra évoquer le diagnostic d'une endocardite infectieuse surtout s'il existe une grosse rate et un souffle diastolique.

. Mais en fait le problème le plus important est celui de la signification d'une insuffisance aortique :

- Celle ci est fréquente après valve de STARR, puisque PENTHER (1969) la retrouve 10 fois sur 33 malades (33 %), LEWIS (1966) 19 fois sur 74 (26 %) et DUVOISIN 55 fois sur 450 (moins de 15 %).

- La date d'apparition n'est pas toujours précoce puisque BENSATD (1968) la constate à distance de l'intervention chez plus de la moitié de ses malades porteurs d'une I.A. post-opératoire.

./...

- L'intensité de la régurgitation est variable. Elle n'est importante sur le plan hémodynamique que chez 10 de 19 malades de LEWIS, nécessitant trois fois une réintervention.

- La signification du souffle diastolique est établie à la réintervention ou à la vérification anatomique. La désinsertion est évidemment la cause principale surtout pour les souffles d'I.A. précoces, la thrombose valvulaire avec gêne au jeu de la bille peut ailleurs en être responsable, qu'il s'agisse d'I.A. précoce (MAC GARVEY) ou plus tardive.

Enfin, la maladie de la bille isolée s'accompagne souvent d'une régurgitation permanente ou non.

- Ce souffle d'I.A. peut donc relever d'une désinsertion, d'une endocardite infectieuse avec lâchage de sutures, d'une thrombose valvulaire, ou d'une altération de la bille.

Sa reconnaissance clinique est parfois difficile, mais quelques nuances sémiologiques et les examens paracliniques peuvent ici permettre d'approcher le mécanisme exact.

. Le moment d'apparition du souffle est tardif dans la maladie de la bille, volontiers précoce lors d'une désinsertion. Mais la désinsertion tardive par endocardite infectieuse ou même section secondaire sur des calcifications résiduelles est possible. Ainsi, KASTOR, ne retrouvait que 15 souffles précoces sur 27 désinsertions, les 12 autres n'étant apparus qu'entre 5 semaines et 2 ans.

. L'intensité du souffle peut comme dans la maladie de la bille être modérée en cas de désinsertion très partielle, mais c'est surtout sa variation rapide d'un examen à l'autre qui fera évoquer le lâchage de sutures, car il est peu intense et relativement stable lorsqu'il est dû à la déformation de la bille.

./...

. Les examens paracliniques, dont nous allons parler, peuvent permettre de détecter une désinsertion valvulaire, visible par le mouvement de bascule de la prothèse à l'amplificateur de brillance. Il n'est cependant pas possible, en l'absence de ce signe, d'attribuer alors le souffle d'I.A. à une thrombose valvulaire ou à une bille malade. C'est surtout l'aspect du carotidogramme qui différencie assez nettement la désinsertion de la maladie de la bille : mais, là encore la thrombose ne peut être éliminée, puisque le phonocardiogramme peut donner la même disparition du click protosystolique et le même renforcement du souffle systolique que l'altération de la bille. Ainsi, dans notre observation, il n'était pas possible de trancher entre maladie de la bille et thrombose valvulaire, d'autant que le traitement anticoagulant avait été arrêté par le médecin par crainte d'hémorragies. Cependant, dans les deux cas, l'intervention était rendue nécessaire et l'imprécision diagnostique ne pouvait porter à conséquence.

D. LE DIAGNOSTIC POSITIF DE LA "MALADIE DE LA BILLE" repose donc parfois sur la présence de complications dont l'interprétation clinique doit être nuancée ainsi que nous l'avons vu. L'auscultation mais surtout les enregistrements phonocanographiques, aidés parfois d'examens radiographiques sont l'étape la plus importante, car ils peuvent permettre de découvrir l'altération de la bille à un stade infra-clinique; ils représentent donc le moyen électif de surveillance des sujets porteurs de valves de STARR.

1°) - L'auscultation peut noter une modification des bruits habituels que la bille produit à l'ouverture comme à la fermeture de la valve. La plus caractéristique est la disparition (notre observation) ou l'atténuation plus ou moins nette du bruit d'ouverture ou click protosystolique (LAFORET, NEWMANN). Il peut s'ajouter un renforcement du souffle systolique habituel, ainsi qu'un souffle diastolique d'intensité variable, ce qui fut le cas de notre malade.

2°/ - Le phonocardiogramme a été bien étudié par HYLEN (1968) qui a pu analyser les souffles et les bruits cardiaques chez 12 malades porteurs de maladie de la balle en pré et post-opératoire. Ces études préopératoires furent pratiquées chez des sujets porteurs d'une prothèse de Starr depuis 29 à 52 mois (moyenne 40 mois), et permirent, semble-t-il, dans tous les cas le diagnostic de l'altération de la balle.

. Outre le souffle diastolique possible, souvent difficile à enregistrer, le phonocardiogramme objective l'intensité anormale du souffle systolique mais surtout son prolongement inhabituel au delà des 2 premiers tiers de la systole (cf. figure 1 et 2 dans notre observation).

. Les bruits normaux sont modifiés dans leur intensité mais surtout leur fréquence. Le claquement d'ouverture aboli ou d'intensité diminuée 10 fois sur 12 (HYLEN), et le rapport bruit d'ouverture sur bruit de fermeture (normalement $> 0,5$ et même $0,7$) est alors très abaissé. Les 2 seuls malades chez qui ce rapport était normal avaient une baisse d'intensité des 2 bruits mais surtout une perte de la haute fréquence habituelle qui ne s'observe jamais dans les prothèses saines. Ces chiffres ou valeurs moyens étaient calculés sur un total de 10 systoles minimum pour éviter les causes d'erreurs. Il faut noter par ailleurs qu'ils perdent toute leur valeur en cas d'extra-systoles trop nombreuses, d'arythmie complète ou de tachycardie supérieure à 120 par minute.

Cependant, la thrombose valvulaire peut entraîner les mêmes anomalies (un malade de HYLEN).

L'altération physicochimique de la balle et son augmentation de volume paraissent néanmoins expliquer clairement cet affaiblissement des bruits puisqu'ils entravent son jeu normal et amortissent ses mouvements.

3°/ - Les mécanogrammes

Pour HYLEN, les données chronologiques ne sont pas concluantes mais LENTHER (1967-1968) leur accorde au

contraire une très grosse valeur. Le carotidogramme en effet montre des modifications successives de plusieurs paramètres, qui traduisent un obstacle à l'éjection plus ou moins marqué : ralentissement de la partie supérieure de l'ascension, prolongation du temps de demi ascension, allongement du temps d'éjection et diminution de l'incisure catacrote (cf. figure 3 et 4 chez notre malade). Cette dernière caractéristique n'est d'ailleurs pas significative dans notre observation. Cependant, ces données phonomécanographiques sont probablement normales dans les altérations encore trop précoces, et parfois même en cas de maladie de la bille confirmée comme ce fut le cas pour un malade de HYLEN (1969) chez qui le diagnostic ne fut possible qu'à la radiographie sur le vu d'une bille (opaque aux rayons X car imprégnée de baryum) portant une ligne claire en plein milieu de son opacité.

4°/ - La radiologie

peut en effet visualiser directement les billes préalablement opacifiées, mais reste impuissante pour toutes les autres. ALLEN (1967) a pu mettre en évidence des irrégularités sur la surface de la bille d'un de ses 3 malades, à l'aide d'une angiographie rétrograde. Il n'y avait plus de régurgitation diastolique alors qu'un souffle d'insuffisance aortique intermittent avait été noté à plusieurs reprises ce qui permettait d'éliminer une désinsertion ou une thrombose. A la réintervention, la bille fissurée se bloquait en position d'ouverture par intermittence. Car, la cinéangiographie pourrait permettre dans certains cas de différencier une maladie de la bille, une désinsertion et une thrombose.

./...

C H A P I T R E Q U A T R I E M E

ETIOLOGIE DE LA MALADIE DE LA BILLE

Si les expériences de laboratoire avaient permis à STARR et à EDWARDS d'espérer pour leur prothèse un fonctionnement parfait durant plus de 40 ans, la constatation de détériorations de la bille après quelques mois ou quelques années seulement, prouva l'erreur d'estimation.

Le rôle du sang, des constituants plasmatiques voire des médicaments furent tout d'abord incriminés. Mais de nouvelles expériences in vitro, immergeant la bille dans des liquides physiologiques variables, démontrèrent que celle-ci était incapable de se déformer. A peine présentait-elle des modifications chimiques très minimes, d'ailleurs réversibles.

C'est donc d'une part l'insertion dans l'organisme humain qui conditionne l'altération anatomique du silastic, mais il semble nécessaire qu'il s'y ajoute un certain nombre de facteurs adjuvants : les premières constatations faites par STARR après récupération de billes malades tendaient à prouver qu'il existait toujours une anomalie associée. Il en était ainsi pour 16 billes de STARR (1966) sur les 17 récupérées, pour 33 autres de HAIRSTON (1967) sur un total de 49. Toutes ces anomalies étaient susceptibles d'expliquer l'accroissement du traumatisme auquel la bille est normalement soumise.

A - LES ANOMALIES D'IMPLANTATION OU VICES PROTHETIQUES ASSOCIES

1°/ - La désinsertion partielle

Quoique n'étant pas le facteur le plus fréquemment rencontré, sa présence est cependant importante puisque STARR (1966) la retrouvait 7 fois sur 17, ROBERTS (1968) 2 fois sur 12 et PENTHER (1968) 4 fois sur 10.

./...

2°/ - L'implantation défectueuse

Plusieurs auteurs l'ont signalée (BONNABEAU 1967, STARR 1966). PENTHER (1967) la retrouve six fois sur un lot de 10 billes aortiques dont la durée moyenne était de 22 mois.

Du fait de l'absence de parallélisme avec l'anneau aortique, la bille ne fonctionne plus dans l'axe ventriculo-aortique et se trouve projetée contre les barreaux de la cage.

3°/ - L'étroitesse de l'aorte initiale a été également incriminée. Elle a pu être attribuée dans certains cas à une rétraction de l'aorte initiale sur les barreaux de la cage après aortotomie verticale (LAFORÉ 1967, STARR 1966, ROBERTS 1967) pouvant gêner le libre jeu de la bille.

Ailleurs, c'est la présence d'une prothèse de trop grand calibre pour le diamètre de l'aorte ascendante qui réalise un obstacle à l'éjection (WALSH). Mais, ce mécanisme est très rare alors qu'au contraire c'est :

B. L'EXISTENCE DU PETIT CALIBRE de la prothèse qui est pratiquement constamment retrouvée : sur les 17 billes de STARR, 15 étaient égales ou inférieures au diamètre n° 10. Les 10 billes de PENTHER étaient toutes du calibre n° 10 ou plus petites. Sur plus de 50 billes malades que nous ayons pu dénombrer avec suffisamment de détails, 4 seulement sont d'un calibre supérieur ou égal à 11 dont notre observation. C'est ce qui explique probablement l'altération très tardive de la bille chez notre malade (taille 12) car il n'existait aucune anomalie associée.

C. ENFIN PARFOIS AUCUN FACTEUR ASSOCIÉ ÉVIDENT N'EST RETROUVÉ et il semblerait que le vieillissement seul du matériau soit en cause pour expliquer sa détérioration. Mais, la plupart des auteurs anglo-saxons (FIEGENBERG, STARR, LAFORÉ) dont

./...

les billes altérées n'avaient pas plus de 24 mois ($3\frac{1}{2}$ à 24 mois chez STARR) admettent qu'il n'y a pas de parallélisme entre la durée de fonctionnement et la détérioration du silastic. Pour eux, celle-ci est le fait du hasard ou d'un facteur associé ; d'ailleurs, l'imprégnation lipidique, premier stade de la maladie peut être très précoce (STARR $3\frac{1}{2}$ mois) ou très tardive (une bille de ROBERTS peu altérée après 65 mois).

. A l'inverse, plusieurs auteurs comme PENTHER, pensent que la durée de fonctionnement est primordiale. Cet auteur, en effet ne retrouve aucune bille anormale sur 30 prothèses insérées depuis moins de 4 mois, alors que les 10 billes altérées ont une durée de vie moyenne de 22 mois (4 à 42 mois). De même ROBERTS ne trouve aucune bille malade chez des sujets décédés avant 24 mois et toutes ses maladies de la bille sont rencontrées chez des malades morts depuis plus de 2 ans.

En fait, ce désaccord n'est peut être qu'apparent si l'on admet que l'altération de la bille n'est proportionnelle à la durée de fonctionnement que par l'intermédiaire des anomalies hémodynamiques associées. Celles-ci, susceptibles de réaliser des microtraumatismes répétés, doivent, selon nous, inclure le petit diamètre de la prothèse mais aussi la localisation de l'implantation valvulaire. Contre la théorie du vieillissement isolé du silastic, chacun constate que la maladie de la bille est très rare sur les prothèses mitrales, comme nous l'avons vu (3 cas seulement relevés dans la littérature). Le rôle de la localisation aortique ou mitrale dans le déterminisme des microtraumatismes répétés peut se comprendre de la façon suivante :

- le régime des pressions est bien plus important au niveau de l'orifice aortique où la vitesse du sang est trois fois plus grande qu'au niveau de l'orifice mitral, et la valve aortique travaille sous forte pression durant toute la révolution cardiaque.

./...

- Au cours de la systole (régime de haute pression) la bille aortique est projetée contre le sommet de la cage, alors que la bille mitrale est déjà sur son anneau de base au début de la contraction ventriculaire.

- Les traumatismes répétés paraissent donc expliquer le vieillissement prématuré en favorisant peut être d'abord l'imprégnation lipidique de la bille.

De plus, il paraît intéressant de souligner l'identité des facteurs pathogéniques, communs à l'anémie hémolytique et à la maladie de la bille sur prothèse de STARR aortique.

o

o o

CHAPITRE CINQUIÈME

Traitement de la maladie de la bille

1°/ - Il devra d'abord être préventif : tout doit être fait pour donner à cette prothèse aortique un fonctionnement parfait. Ainsi pour que la bille fonctionne dans l'axe ventriculo-aortique, la prothèse devra être insérée sur un plan parfaitement parallèle à celui de l'anneau aortique. Il faut éviter les aortotomies longitudinales source de sténose ultérieure de l'aorte initiale, pour diminuer les risques de désinsertion et permettre l'insertion de prothèses d'assez grand calibre, les calcifications doivent être extirpées au maximum. Mais si l'on a intérêt à mettre en place une prothèse d'assez grande taille, un trop grand calibre peut aussi gêner les mouvements de la bille ; pour éviter cet inconvénient, certains ont été amenés à élargir le diamètre de l'aorte initiale par un patch.

. Malgré toutes ces précautions, l'imprégnation lipidique puis la déformation à long terme du silastic est possible. L'insertion d'une bille métallique, proposée par certains semblait apporter une solution à ces problèmes (SERVELLE). Cependant, malgré le faible recul dont on dispose vis à vis de ces billes métalliques, on a déjà remarqué que les gaines de teflon recouvrant les barreaux de leur cage sont rapidement détériorées ; ceci pourrait augmenter les risques d'hémolyse et de thrombose.

2°/ - Si la maladie de la bille est confirmée, la sagesse impose de réintervenir, en raison du risque important d'accidents irréversibles de survenue imprévisible. Suivant les cas, l'intervention consistera à changer la bille seule, ou bien à réparer de surcroît une désinsertion fréquemment

associée, parfois à changer totalement la prothèse pour la remplacer par une autre de taille supérieure avec ou sans bille métallique. GARCIA, en raison de l'anémie hémolytique que présentait son malade, préféra remplacer la valve de STARR par une homogreffe qui paraissait moins agressive pour les hématies.

Si donc la réintervention s'impose lorsque le diagnostic est certain, la survenue de symptômes de simple probabilité, justifie une surveillance très vigilante. Ainsi, ALLEN suivait régulièrement un de ses malades porteur d'une valve de Starr n° 12 qui avait présenté 18 mois après sa mise en place, une brusque douleur angineuse avec tendance syncopale, à la suite d'un violent effort, et chez qui on avait noté un souffle d'I.A. intermittent.

3°/ - La conduite à tenir chez les sujets porteurs de prothèse de STARR en position aortique, semble pouvoir être la suivante : surveillance phonocardiographique systématique, régulière, tous les six mois comme le conseille HYLEN. Celle-ci sera entreprise à nouveau, sans plus tarder, devant tout nouvel incident suspect.

Il faudra donc attacher une grande importance aux épisodes passagers de syncope ou d'angor, à la présence d'une régurgitation qui n'avait pas été notée lors d'un examen antérieur. L'apparition tardive de cette symptomatologie ou d'une hémolyse traduite par une fausse hématurie, doit donc faire évoquer la possibilité d'une maladie de la bille. A ce propos, la survenue tardive d'une anémie hémolytique en dehors de toute désinsertion nous paraît assez suggestive.

Cependant, les examens phonocardiographiques ne sont pas toujours parlants et pourraient conduire à des erreurs diagnostiques par défaut. Ainsi, HYLEN n'a-t-il pu découvrir la maladie d'une bille imprégnée de baryum que par la seule radiographie thoracique, les autres examens paracliniques étant strictement normaux. Le malade de MILLER B. qui était lui aussi porteur d'une bille altérée, n'avait aucune anomalie phonocardiographique ; c'est l'apparition tardive d'une anémie hémolytique qui conduisit à la réintervention et révéla ainsi la maladie de la bille.

Le diagnostic, parfois très difficile de cette affection doit faire appel alors à tout un faisceau d'argument cliniques ou paracliniques. Si la suspicion est suffisamment fondée, il sera parfois justifié de mettre en oeuvre des investigations plus importantes, telles que l'angiographie ou la cinéangiographie, seules capables de pallier à la déficience des examens habituels.

o

o o

CONCLUSIONS

Parmi les complications plus ou moins lointaines des valves de STARR-EDWARDS, l'anémie hémolytique et l'altération de la bille de silastic n'ont donné lieu en France qu'à très peu de travaux d'ensemble.

Ces deux complications sont presque l'apanage de l'insertion de ces prothèses en position aortique et leur association est tout à fait exceptionnelle malgré les nombreux mécanismes pathogéniques communs invoqués pour l'une comme pour l'autre ; c'est pourquoi nous rapportons ce cas personnel qui nous paraît présenter plusieurs points d'intérêt :

1°/ - Il permet de rappeler le tableau clinique et biologique de ces anémies hémolytiques, intra-vasculaires et non corpusculaires dans le déterminisme desquelles le rôle des courants turbulents nous semble primordial.

2°/ - Le moment d'apparition tardif de l'hémolyse peut, nous semble-t-il, s'ajouter aux signes de suspicion actuellement connus de la "maladie de la bille", encore trop souvent découverte à la vérification anatomique après des complications d'emblée irréversibles. Cette hémolyse tardive doit faire entreprendre des examens phonomécanographiques susceptibles d'apporter un élément objectif à la détection de cette altération.

3°/ - L'ensemble de ces deux complications constitue un argument supplémentaire en faveur du rôle des courants turbulents que nous défendons.

Le Président de la Thèse

J. BOUHEY

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 23 septembre 1970

Le Doyen,

F. CABANNE

T A B L E D E S M A T I E R E S

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION ET HISTORIQUE	page 1
----------------------------	--------

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATION	page 4
-------------	--------

TROISIEME PARTIE

ETUDE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES APRES REMPLACEMENT VALVULAIRE AORTIQUE PAR PROTHESE DE STARR EDWARDS.	page 15
--	---------

<u>CHAPITRE PREMIER</u> : Etude clinique et biologique	page 16
--	---------

I - Rappel d'hémolyse normale et pathologique	page 16
---	---------

II - Les anémies hémolytiques après valves de Starr aortique	page 23
--	---------

A./ Place dans la pathologie cardio-vasculaire	page 23
--	---------

B./ Fréquence	page 28
---------------	---------

C./ Tableau clinique et biologique	page 32
------------------------------------	---------

D./ Aspects évolutifs et circonstances de survenue	page 40
--	---------

E./ Traitement	page 44
----------------	---------

<u>CHAPITRE DEUXIEME</u> : Pathogénie des anémies hémolytiques après valves de STARR aortiques	page 46
--	---------

QUATRIEME PARTIE

Etude de la maladie de la bille des valves de Starr Edwards en position aortique	page 55
--	---------

<u>CHAPITRE PREMIER</u> : Introduction	page 56
--	---------

<u>CHAPITRE DEUXIEME</u> : Fréquence	page 57
--------------------------------------	---------

<u>CHAPITRE TROISIEME</u> : Etude clinique de la maladie de la bille	page 60
---	---------

I./ La prothèse valvulaire de Starr et les anomalies anatomiques de la bille	page 60
---	---------

II./ Etude clinique	page 63
---------------------	---------

A/ Définition et place de la bille dans les complications générales des valves de STARR aortiques.	page 63
--	---------

B/ Les complications de la maladie de la bille	page 64
---	---------

1°) Blocage et expulsion	page 65
--------------------------	---------

2°) Les embolies	page 67
------------------	---------

3°) L'insuffisance aortique	page 68
-----------------------------	---------

4°) L'anémie hémolytique	page 69
--------------------------	---------

C/ Diagnostic différentiel	page 71
----------------------------	---------

D/ Diagnostic positif	page 74
-----------------------	---------

<u>CHAPITRE QUATRIEME</u> : Pathogénie	page 77
--	---------

<u>CHAPITRE CINQUIEME</u> : Traitement	page 81
--	---------

<u>CONCLUSIONS</u>	page 85
--------------------	---------

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	page 87
----------------------	---------

BIBLIOGRAPHIE

- ABLAZA S.G., BLANCO G., MARAHAO V., GOLDBERG H. -
Fatal extrusion of the Ball from a Starr-Edwards aortic
valve prosthesis. Report of a case.
J. Thorac. cardiov. Surg., 50, 401, 1965.
- ALLEN P., ROBERTSON R. - The significance of intermittent
regurgitation in aortic valve prostheses.
J. Thorac. cardiov. surg., 54, 549, 1967.
- ANDERSEN M.N., GABRIELLI E., ZIZZI J.A. - Chronic hemolysis
in patients with ball valve prostheses.
J. thorac. cardiov. Surg., 50, 501, 1965.
- BENSAID J., PENTHER Ph., GRAND A., COBLENCÉ B., MAURICE P.,
LENEGRE J. - Résultats éloignés du traitement chirurgical
de l'insuffisance aortique pure par prothèse de Starr-
Edwards.
Arch. Mal. Coeur, T. 61, 386, 1968.
- BINET J.P., BOUHEY J., CONSO J.F., PENTHER P., LOUIS P.,
DUZER A., DAVID P. - Anémie hémolytique par maladie isolée
de la bille (valve de Starr aortique).
Société Française de Cardiologie, 18 janvier 1970,
à paraître in Arch. Mal. Coeur.
- BINET J.P., PLANCHE C., CONSO J.F., BLOCH G., BOURDARIAS
J., et LANGLOIS J. - Etat actuel des prothèses et des greffe
valvulaires cardiaques.
Revue du praticien, T. XIX, n° 24, p. 3417, 1969.
- BONNABEAU R.C.Jr., MANTINI E.L., WANG Y., LILLEHEI C.W., -
Replacement of the aortic valve with the Starr-Edwards
and sutureless (Magovern) prosthesis comparative recatheté-
rization results.
Am J. Cardiol., 20, 314, 1967.
- BRAIN M.C., DACIE J.V. et HOURIHANE D. O'B. - Microangio-
pathic Hoemolytic anoemia : the possible role of vascular
lesion in pathogenesis.
Brit. J. Hoemat., 8, 358-374, 1962.

./...

- BRODEUR M.T.H., SUTHERLAND D.W., KOLER R.D., GRISWOLD H.E. - Hemolytic anemia and valvular heart disease. The new England J. Med., 1, p. 104, 1965.
- BRODEUR M.T.H., SUTHERLAND D.W., KOLER R.D., STARR.A., KIMSEY J.A., GRISWOLD H.E. -Red blood cell survival in patients with aortic valvular disease and ball valve prostheses. Circulation, 32, 570, 1965.
- CABROL C., DAUSSY M. - Destindes protheses à bille. Concours Médical, 90, 3, p. 390-398, 1968.
- CHARON P., BILSKI-PASQUIER G., DUBOST Ch. - Anémie hémolytique après remplacement de l'appareil valvulaire aortique par prothèse à bille type starr-Edwards. Annales de Chir. thoracique. T.5, n°1, p. 7-26, 1966.
- COBLENTZ B., LENEGRE J. - Phonocardiogramme et mécanogrammes après remplacement des valvules cardiaques par prothèses. La Revue de Médecine, p. 847-853, octobre 1965.
- DACIE J.V. - Hemolyse et troubles vasculaires. Nouvelle revue française d'hématologie, t. 3, n° 3, Editorial p. 205-208, 1963.
- DAMESHEK W. - Hemolytic anemia and valvular heart disease : case records of the Massachussets general Hospital. The New. England J.M., 4, p. 898-906, 1964.
- DAYEM M.K.A., RAFTERY E.B. - Phonocardiogram of the ball and cage aortic valve prosthesis. Brit Heart j., 29, 446, 1967.
- DE CESARE W., RATH C., HUFNAGEL C. - Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic valve prosthesis. The New England j. Med., 272, p. 1045, 51, 1965.
- DI MATTEO J., PICARD R., VACHERON A., AUDOIN J., HILTGEN M. - Maladie de la bille de starr ; un accident particulier. Arch. Mal. Coeur, 61, 277, 1968.

- DREYFUS B. - Anémies hémolytiques avec fragmentation cellulaire .
Revue générale et relation d'un cas observé au cours d'une cirrhose de Laënnec.
La Presse Médicale, 73, n° 41, p. 2301, 1965.
- DREYFUS B., ROCHAND H., SULTAN C. - Anémies hémolytiques par auto-anticorps. Etude clinique.
Rev. Praticien, XVII, 2, 415, juin 1967
- DUVOISIN G.E., WALLACE R.B., ELLIS F.H. Jr., ANDERSON M.W., Mac GOON DC. - Late results of cardiac valve replacement.
Circulation, 37 et 38, suppl. II, 75, 1968.
- DUZER A., LOUIS P., FAURE D., BOUHEY J., CARLI P.M. -
Hémolyse d'apparition tardive secondaire à une maladie de la balle d'une valve de Starr aortique. Contribution à l'étude pathogénique des anémies hémolytiques après prothèse cardiaque.
Nouv. Rev. Française d'Hématologie (à paraître).
- EYSTER, EDNAINE. - Traumatic hemolysis with hemoglobinuria due to ball variance.
Blood, XXXIII, n° 3, p. 391-396, 1969.
- FIEGENBERG D.S., DE COLLI J.A., LISAN P.R. - Fracture of a Starr-Edwards aortic ball valve with systemic embolism of ball fragments.
Amer. j. Cardiol., 23, 458, 1969.
- GARCIA M.C., CLARYSSE A.M., ALEXANDER C.S., SAKO Y., SWAIM W.R. -
Hemolytic anemia due to progressive enlargement of silastic ball component of aortic prosthesis.
Circulation, 38, 505, 1968.
- GROSSE-BROCKHOFF F., GEHRMANN G. - Mechanical hemolysis in patients with valvular heart disease and valve prostheses.
A.H.J., vol. 74, n° 1, p. 137, 1967.
- HAIRSTON P., SUMMERALL C.P., MULLER W.H.Jr. - Embolization of silastic ball from Starr-Edwards prosthesis : case report and comments.
Ann. Surg., 166, 817, 1967.
- HERR R.H., KLOSTER F.E., SEZAI Y., STARR A. - Diagnostic and management of "ball variance" following aortic valve replacement.
Circulation, 36, suppl. II, 141, 1967.

- HYLEN J.C., KLOSTER F.E., HERR R.H., HULL J.L., AMES A.W., STARR A., GRISHWOLD H.E. - Phonocardiographic diagnosis of aortic ball variance.
Circulation, 38, 90, 1968.
- HYLEN J.C., JUDKINS M.P., HERR R.H., STARR A. - Radiographic diagnosis of aortic ball variance.
J.A.M.A., 207, 1120, 1969.
- INDEGLIA R.A., SHEA M.A., VARCO R.L., BERNSTEIN E.F. - Erythrocyte destruction by prosthetic heart valves.
Circulation, 37 et 38, suppl. II, 86, 1968.
- KASTOR J.A., AKBARIAN M., BUCKLEY M.J., DINSMORE R.E., SANDERS C.A., SCANNEL J.G., AUSTEN W.G. - Paravalvular leaks and hemolytic anemia following insertion of starr-Edwards aortic and mitral valves.
J. Thorac. Cardio. Surg., 56, 279, 1968.
- KREEL I., ZAROFF L.I., CANTER J.W., KRASNA I., BARONOFKY I.D. - A syndrom following total body perfusion.
Surgery gynecology and obstetrics, 111, 317, 1960.
- KROSNICK A. - Death due to migration of the ball from an aortic valve prothesis.
J.A.M.A., 191, 1083, 1965.
- LAFORET E.G. - Death due to swelling of ball component of aortic ball valve prothesis.
New Engl. J. Med., 276, 1025, 1967.
- LEWIS R.P., HERR R.H., STARR A., GRISWOLD H.E. - Aortic valve replacement with the Starr-Edwards ball valve protheses.
Am. Heart J., 71, 549, 1966.
- LORRIAUX A., MIZON J.P., GENTIT F., MESSERCHMITT J. - Syndrome hémolytique par anomalies erythrocytaires au cours des cirrhoses éthyliques.
La Presse Médicale, 78, n° 17, p. 803, 4 avril 1970.

./...

- LOUIS P. - Contribution à l'étude des résultats éloignés des interventions plastiques et des prothèses mitrales. Thèse, Lyon, 1966.
- P. LOUIS, A. DUZER, D. FAURE, J. BOUHEY - La "maladie de la bille" des valves de Starr-aortiques. Coeur et Médecine Interne, IX, n° 3, p. 263, 1970.
- Anémies hémolytiques et valves de Starr-Edwards. M.G. - La Revue du Praticien, XIX, n° 33, p. 4893, 1969.
- MAC GARVEY J.F.X., SPITZER S., SEGAL B.L., BRODSKY J. - Hemolytic anemia with aortic ball valve prostheses. Report of a case. Dis. Chest, 50, 97, 1966.
- MAC GOON D.G., ELLIS F.H.Jr., KIRKLIN J.W. - Late results of operation for acquired aortic valvular disease. Circulation, 31 et 32, suppl. I, 108, 1965.
- MARSH G.W. - Intravascular haemolytic anaemia after aortic valve replacement. Lancet, 2, 986, 1964.
- MILLER B.L., PEARSON H.A., WHEAT M.W.Jr., WHITE A.W.Jr., SCHIEBLER G.L. - Delayed onset of hemolytic anemia in a child an indicator of ball variance of aortic valve prostheses. Circulation, 40, 55, 1969.
- MILLER D.S., MENGEL C.E., WILLIAM K.B., GUTTERMAN J., SENNINGEN R. - Intravascular hemolysis in a patient with valvular heart disease. Annals of internal Medicine, 65, 210, 1966.
- MULDER D.G., MAZZEI E.A., MAC ALPIN R.N. - Ball valve replacement for aortic valvular disease. J. Thorac. Cardio. Surg., 52, 76, 1966.
- NAJEAN Y. - Méthodes d'exploration d'une anémie hémolytique. Rev. Praticien, XV, 3 025, septembre 1965.

./...

- NEIL C.A. - Post operative hemolytic anemia in endocardial cushion defect.
Circulation, XXX, n° 6, 801, 1964.
- NEWMAN M.M., HOFFMAN M.S., GESINK M.H. - Mechanical failure of Starr-Edwards aortic prosthesis due to ball fracture.
J. Thorac. cardiov. surg., 53, 399, 1967.
- De NOYETTE J.P., SOKAL G. - Etude de la fréquence des complications hemolytiques et de l'iso-immunisation dans les cardiopathies opérées.
Nelle Revue Fr. d'Hématologie, T.8, n° 4, 475, 468, 1968.
- PEDEFERRI G., CHARRON P., DUBOST Ch. - Anemia hemolytica dopo sostituzione dell'apparato - valvolare aortico con protesi di Starr-Edwards.
Minerva Medica, 58, 2155, 1967.
- PENTHER Ph., BENSAID J., SOZUTEK Y., MAURICE P., LENEGRE J. - Pronostic éloigné de la valve de Starr-mitrale et aortique.
Arch. Mal. Coeur, T. 62, n° 5, 679, 1969.
- PENTHER Ph., IRIS L., BENSAID J., LENEGRE J. - Altérations coronaires ostiales et tronculaires après insertion d'une prothèse aortique de Starr.
Arch. Mal; Coeur, 62, 7, p. 897-921, 1969.
- PENTHER Ph., BENSAID J., MAURICE P., LENEGRE J. - Résultats éloignés et risques du double remplacement valvulaire mitral et aortique par prothèses à bille.
Arch. Mal. Coeur, 61, 519, 1968.
- PENTHER Ph., BENSAID J., COBLENCÉ B., MAURICE P., HIMBERT J., LENEGRE J. - Modifications de la bille de silastic après pose d'une valve de Starr aortique. Etude de 38 observations anatomo-cliniques.
Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 118, 937, 1967.
- PENTHER Ph., BENSAID J., MAURICE P., LENEGRE J. - Les complications thrombo-emboliques après remplacement valvulaire par la prothèse de starr Edwards.
Arch. Mal. Coeur, 61, 1278, 1968.

- PENTHER Ph., BENSAÏD J., MAURICE P., COBLENCÉ B.,
LENEGRE J. - Maladie de la bille de silastène après pose
de la valve de Starr-Edwards aortique. Etude anatomo-
clinique.
Arch. Mal. Coeur, 61, 260, 1968.
- PIROFSKY B., SUTHERLAND B.W., STARR A., GRISWOLD H.E. -
Hemolytic anemia complicating aortic valve surgery. An
autoimmune syndrome.
New Engl. J. Med., 272, 235, 1965.
- PIROFSKY B. - Aortic valve surgery and autoimmune
hemolytic anemia.
Amer. Heart J., 70, 426, 1965.
- PIROFSKY B. - Hemolysis in valvular Heart disease.
Annals of Internal Medicine, 65, n° 2, 373, 1966.
- PO. TUN. FOCK E. and SCHUBOTHE H. - Studies on various
factors influencing mechanical hemolysis of human erythro-
cytes.
Brit. j. Haemat., 6, 355-361, 1960.
- REED W.A., DUNN M. - Fatal hemolysis following ball valve
replacement of the aortic valve.
J. thorac. cardiovas. surg., 48, 436, 1964.
- REVOL L. - Diagnostic d'une anémie hémolytique.
Cahiers Méd. Lyonnais, T.40, 73, janvier 1964.
- REYNOLDS R.D., COLTMAN C.A.Jr. and ROBERTS D.K. - Side-
ropenic intravascular hemolysis due to prosthetic valve
insufficiency.
Clinical Research, n° 13, p. 281, 1965.
- REYNOLDS R.D., COLTMAN C.A.Jr., BELLER B.M. - Iron
treatment in sideropenic intravascular hemolysis due to
insufficiency of starr-Edwards valve prostheses.
Ann. Int. Med., 66, 659, 1967.

- ROBERTS W.C., MORROW A.G. - Late postoperative pathological findings after cardiac valve replacement.
Circulation, 35 et 36, suppl. I, 48, 1967.
- ROBERTS W.C., MORROW A.G. - Fatal degeneration of the silicone rubber ball of the Starr-Edwards prosthetic aortic valve.
Am J. Cardiol., 22. 614, 1968.
- RODGERS B.M., SABISTON D.C.Jr. - Hemolytic anemia following prosthetic valve replacement.
Circulation, suppl. 1, vol. 39 et 40, 155 à 162, 1969.
- ROESER W.H.P., POWELL L.W., O'BRIEN M.F. - Hemolysis after heterograft and prosthetic valve replacement.
A.H.J., 79, 2, 281, 1970.
- ROSE J.C., HUFNAGEL C.A., FREIS C.D., HARVEY W.P., PATENOPE E.A. - Hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man.
J. clin. Invest., 33, 891, 1954.
- RUBINSON R.M., MORROW A.G., GEBEL P. - Mechanical destruction of erythrocytes by incompetent aortic valvular prostheses. Clinical, hemodynamic, and hematologic findings.
Am. Heart. j., 71, 179, 1966.
- SALMON C., GERBAL A. - Etude immunologique des anémies hémolytiques avec auto-anticorps.
Rev. Praticien, XVII, p.2431, juin 1967.
- SANYL S.K., POLESKY H.F., HUME M., BRONNE M.J. - Spontaneous partial remission of post operative hemolytic anemia in a case with ostium Primum defect.
Circulation, XXX, n° 4, p. 803, 1964.
- SAYED H.M., DACIE J.V., HANDLEY D.A., LEWIS S.M., CLELAND W.P. - Haemolytic anaemia of mechanical origin after open heart surgery.
Thorax, 16, 356, 1961.

- SCALABRINI B.Y., RADER B., MILANO A., CLAUSSE R.H. -
Successful replacement of defective ball of a prosthetic
aortic valve.
J.A.M.A., 203, 333, 1968.
- SEARS D.A., GROSBY W.H. - Intravascular hemolysis due
to intracardiac prosthetic devices : diurnal variations
related to activity.
Am. J. Med., 39, 341, 1965.
- SERVELLE M., ARBONVILLE G. - Valves de Starr à billes
métalliques.
A.M.C., 57, 1447, 1964.
- SERVELLE M., PERNOD J., CARRE R., KERMAREC J., CORNU C. -
Etude phonocardiographique et mécanographique des prothèses
valvulaires mitrales métalliques.
A.M.C., 61, p. 706-724, 1968.
- SERVELLE M., ARBONVILLE G., LACOSTE H., PERNOD J., CORNU
C., ANDRIEUX J. - Modifications dans l'écoulement des
fluides déterminées par les différentes prothèses
valvulaires.
A.M.C., 61, n° 6, p. 774-791, 1967.
- SIGLER A.T., FORMAN E.N., ZINKHAN W.H., NEIL C.A. -
Severe intravascular hemolysis following surgical repair
of endocardial cushion defects.
Am. J. of Medicine, vol. 35, 467-481, 1963.
- SOULIE P., ACAR J., HODARA M., FOUCHARD J. - Resultats
éloignés de la chirurgie de l'orifice aortique par trans-
plantation valvulaire ou par prothèse de Starr.
Arch. Mal. Coeur, 60, 943, 1967.
- STARR A., PIERIE W.R., RAIBLE D.A., EDWARDS M.L.,
SIPOSS G.G., HANCOCK W.D. - Cardiac valve replacement.
Experience with the durability of silicone rubber.
Circulation, 33 et 34, suppl. I, 115, 1966.
- STARR A., HERR R.H., WOOD Y.A. - Mitral replacement -
Review of six years' experience.
J. of the Am. C.V.S., vol. 54, n° 3, p. 333-359, 1967.

- STEWART J.W., STURRIDJE M.F. - Hemolysis caused by tubing in extracorporeal circulation.
The Lancet, 1, p. 340, 1959.
- STEVENSON T.D., BAKER H.J. - Haemolytic anaemia following insertion of Starr-Edwards valve prosthesis.
Lancet, 2, 982, 1964.
- STOHLMANN F.Jr., SARNOFF S.J., CASE R.B., NESS A.T. - Hemolytic syndrome following the insertion of a lucite ball valve prosthesis into the cardiovascular system.
Circulation, 13, 586-592, 1956.
- STREIFF F., FAIVRE G., PETERS A., TENETTE C., VIGNERON C. - Anémie hemolytique avec fragmentation globulaire après mise en place de valve de Starr (à propos de 2 cas).
Ann. Med. Nancy, 6, 337, 1967.
- STREIFF F., PETERS A. - Les hémolyses mécaniques -
Revue du praticien, 17, 2501, 1967.
- VERDON A., FORRESTER R.H., CROSBY W.H. - Hemolytic anemia after open heart repair of ost. P. defects.
The new England, j. of medicine, 269, p. 444, Aug. 1963.
- VINER E.D. and FROST J.W. - Hemolytic anemia due to a defective teflon aortic valve prosthesis.
Annals of Int. Medicine, 63, n° 2, 295-302, 1965.
- WALSH J.R., BRODEUR M.Th., STARR A. - Urinary iron excretion in patients with prosthetic heart valves.
J.A.M.A., 4, p. 505, 1966.
- WESTRING D.W. - Aortic valve disease and hemolytic anemia.
An Of Int. Med., 65, 2, p. 203, 1966.
- WEINER W., WHITEHEAD J.P. and WALKDEN W.J. - Acquired haemolytic anaemia.
Brit. Med. j., p. 73, jan. 1956.
- WINTERS W.L.Jr., JIMENEZ J., SOLOFF L.A. - Clinical application of ultrasound in the analysis of prosthetic ball valve function.
Am J. Cardiol., 19, 97-1967.

- ZIPEROVITCH S., FALEY H.W. -- Severe mechanical hemolytic anemia due to valvular heart disease without prostheses. Ann. Int. Med., 65, 342, 1966.

